

AUS DER ABTEILUNG  
FÜR PLASTISCHE, HAND- UND WIEDERHERSTELLUNGSCHIRURGIE  
PROF. DR. LUKAS PRANTL  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**KAPSELFIBROSEN BEI BRUSTIMPLANTATEN  
EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE DER URSACHEN UND ZUSAMMENHÄNGE  
DER KAPSELFIBROSEENTSTEHUNG IM KONTEXT KLINISCHER UND  
HISTOLOGISCHER EINFLUSSFAKTOREN**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Simon Müller

2018



AUS DER ABTEILUNG  
FÜR PLASTISCHE, HAND- UND WIEDERHERSTELLUNGSCHIRURGIE  
PROF. DR. LUKAS PRANTL

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**KAPSELFIBROSEN BEI BRUSTIMPLANTATEN**  
**EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE DER URSACHEN UND ZUSAMMENHÄNGE**  
**DER KAPSELFIBROSEENTSTEHUNG IM KONTEXT KLINISCHER UND**  
**HISTOLOGISCHER EINFLUSSFAKTOREN**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Simon Müller

2018

Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. univ. Lukas Prantl

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Christoph Brochhausen-Delius

Tag der mündlichen Prüfung:

16.Oktober 2018

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	2
1.1. Historische Entwicklung der Brustaugmentation mit Implantaten .....	2
1.2. Allgemeines über Mammaaugmentationen.....	5
1.3. Implantatarten .....	5
1.4. Techniken und Herangehensweisen in der Brustimplantatchirurgie .....	7
1.5. Komplikationen bei der Verwendung von Brustimplantaten.....	9
1.5.1. Allgemeine Komplikationen und Risiken.....	9
1.5.2. Die periprotehetische Kapselfibrose .....	9
1.5.3. Histopathologische Aspekte der Kapselfibrose .....	11
1.5.4. Implantat assoziiertes Anaplastisches Großzelllymphom (ALCL) .....	15
1.6. Zielsetzung der Arbeit .....	17
2. Material und Methoden.....	18
2.1. Klinische Datenerhebung.....	18
2.2. Histopathologische Datenerhebung.....	19
2.2.1. Auswertung der histopathologischen Befunde.....	19
2.2.2. Aufbereitung und Färbung der histologischen Präparate.....	19
2.2.3. Lichtmikroskopie .....	21
2.3. Statistik .....	23
2.3.1. Auswertung .....	23
2.3.2. Statistische Verfahren .....	23
3. Ergebnisse .....	25
3.1. Allgemeine Auswertung der klinischen Daten .....	25
3.2. Klinisches Patientenprofil .....	27
3.2.1. Die Implantatoberfläche.....	27
3.2.2. Gründe für die Implantation .....	30
3.2.3. Implantatfach .....	33
3.2.4. Zugangsweg .....	35
3.2.5. Implantatfüllung .....	37
3.3. Allgemeine histologische Ergebnisse der Kapselfibrose.....	37
3.3.1. Auswirkungen der Implantatoberfläche .....	40
3.3.2. Der Implantationsgrund als Einflussfaktor .....	42
3.3.3. Die Positionierung und der Zugangsweg.....	43
3.3.4. Die Auswirkung der Implantatart- und füllung auf das Gewebe.....	44
4. Diskussion .....	46
4.1. Allgemeines.....	46
4.2. Die Liegezeit und ihre Auswirkung auf die Kapselfibrose .....	49
4.3. Die Auswirkungen der Mastektomie auf die Kapselfibrose .....	51
5. Zusammenfassung.....	53
6. Ausblick.....	54
7. Tabellenverzeichnis.....	57
8. Abbildungsverzeichnis.....	59
9. Literaturverzeichnis .....	61

## 1. Einleitung

### 1.1. Historische Entwicklung der Brustaugmentation mit Implantaten

Die Brustvergrößerung mit Implantaten zählt zu den beliebtesten und häufigsten Operationen auf dem Gebiet der Plastischen- und Ästhetischen Chirurgie. Laut Schätzungen der Deutschen Gesellschaft für Ästhetisch-Plastische Chirurgie (DGÄPC) aus den letzten Jahren werden jährlich etwa 15.000- 20.000 Brustvergrößerungen in Deutschland vorgenommen<sup>15 57</sup>. Die American Society of Plastic Surgeons berichtet in ihrem „Plastic Surgery Statistics Report 2016“ von über 290.000 Operationen mit Brustimplantaten. Gleichzeitig verzeichnet die Statistik gegenüber dem Jahr 2000 einen Zuwachs der durchgeführten Operationen um 37%<sup>1</sup>. Die kontinuierlich steigenden Zahlen unterstreichen, dass kontinuierliche Forschungen auf dem Gebiet der Brustimplantate und Brustchirurgie unumgänglich sind, um eine möglichst umfassende Sicherheit und Verträglichkeit zu garantieren.

Ende des 19. Jahrhunderts transplantierte der Chirurg Vinzenz Czerny einer Patientin ein Lipom aus dem Rücken in die Brust, um eine durch einen Tumor bedingte Mammaasymmetrie auszugleichen und vollzog somit die erste beschriebene Brustvergrößerung. In den folgenden Jahrzehnten kamen unter anderem Paraffininjektionen zum Einsatz, welche zu enormen Fremdkörperreaktionen, Nekrosen bis hin zu Lungenembolien führten. Ebenso scheiterten Versuche mit diversen chemischen Stoffen wie beispielsweise Polyvinyl-Alkohol, Polyethylen und anderen spongiösen Substanzen aufgrund starker Unverträglichkeitsreaktionen<sup>8,13,51</sup>. Bei Entdeckung von Silikon zur Volumensubstitution der Brust, wurde dieses anfänglich direkt in die Brust injiziert. Fremdkörpergranulome, starke Entzündungsreaktionen und die Migration von Silikonpartikeln waren die Folge<sup>51</sup>. Bis zum Anfang der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts scheiterten Versuche mit Fremdmaterial eine Brustvergrößerung herbeizuführen an übermäßigen Fremdkörperreaktionen.

Eine neue Ära wurde erreicht, als die Chirurgen Thomas Cronin und Frank Gerow 1962 den Prototyp des heutigen Mammaimplantats vorstellten. Diese Generation von Implantaten war gekennzeichnet durch eine glatte und stabile, jedoch relativ dicke Außenhülle, die selten rupturieren sollte. Gefüllt waren diese Modelle mit flüssigem

Silikon. Leider wiesen diese Modelle eine sehr hohe Rate an Kapselfibrosen und Fremdkörperreaktionen auf.

Bei der Entwicklung der zweiten Generation in den siebziger Jahren wurde die Implantathülle dünner konzipiert, was für ein natürlicheres Gefühl und eine geringere Fibroserate sorgen sollte. Folge der dünnen Hülle war jedoch eine höhere Rupturrate und die Neigung des Implantates zum Silikonaustritt (dem sogenannten Silikonbleeding).

Nachdem sich dieser zweite Implantattyp letztlich als Rückschritt erwies, kam 1984 eine neue Generation auf den Markt. Stabilere Hüllen aus mehrschichtigen Silikonelastomeren und ein geringerer Flüssigkeitsanteil in einem neuen sogenannten Kohäsiv-Silikongel verminderten das Silikonbleeding in der 3. Generation<sup>19,27,41</sup>.

Zu Beginn der Neunziger kam in den USA zusätzlich die Diskussion auf, ob ein Zusammenhang zwischen Autoimmunerkrankungen und dem Vorliegen von Silikonimplantaten bestehe. Die unsichere Studienlage zu diesem Thema führte dazu, dass die U.S. Food & Drug Administration (FDA) Silikonimplantate in den Vereinigten Staaten nur noch in Ausnahmefällen zuließ. So durften in den USA und Kanada ab 1992 mit Silikon gefüllte Implantate nur für Frauen verwendet werden, die sich im Rahmen einer FDA überwachten Studie einer Brustrekonstruktion unterzogen. Für ästhetische Augmentationen wurde von der FDA die Verwendung von Kochsalzimplantaten vorgeschrieben<sup>19,24,26,27,59</sup>. Im November 2006 zog die Behörde ihr Moratorium bezüglich der Silikonimplantate zurück, nachdem intensive Forschungsarbeiten deren Sicherheit vielfach belegten und keinen Zusammenhang zu der Entstehung von Autoimmunerkrankungen durch Silikon-Brustimplantate nachweisen konnten<sup>36,62</sup>. Zu dieser Zeit wurden unter strengen Qualitätsauflagen der FDA und ASTM (American Society for Testing Methodology) Brustimplantate der 4. Generation entwickelt. Diese werden bis heute zusammen mit den anatomisch geformten Silikonimplantaten der 5. Generation verwendet<sup>41</sup>.

In Europa hingegen gibt es seit der Einführung von Brustimplantaten keine einheitlichen, gesetzlich-verpflichtenden Regelungen hinsichtlich der Verwendung von Silikon in der Brustchirurgie. In den deutschsprachigen Ländern des Euroraums gelten strenge Qualitätsanforderungen an die Hersteller, welche durch die Anhebung der Gefahrenklasse für Brustimplantate von Ib auf III seit September 2003 noch weiter gestiegen sind<sup>19</sup>. Im Mai 2014 wurde zudem eine Verordnung des

Bundesministeriums für Gesundheit verabschiedet, die strengere Sicherheitsvorkehrungen für implantierbare Medizinprodukte regelt. Seither muss sämtlichen Patientinnen im Anschluss an eine Implantation jedes Fremdkörpers ein personalisierter Implantatpass mit Chargen- und Seriennummer des Implantats ausgehändigt werden. Zudem wird geregelt, dass Patienten im Falle von korrektiven Maßnahmen nach der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung eindeutig identifiziert und erreicht werden können müssen<sup>63</sup>. Dadurch wird sowohl für den Patienten, als auch für den Arzt, eine höhere Sicherheit erzielt.

In der Vergangenheit ereigneten sich diverse Ereignisse, die sowohl Patientinnen als auch Anwender verunsicherten. So führten die anfänglich besser scheinenden Alternativen zu Silikon ebenfalls zu erheblichen Problemen. Von 1994 bis 1997 stellte die Triglycerid-Füllung (Sojaöl) eine gewebeverträgliche Alternative dar. Die Vorteile sollten in einer guten Resorption im Falle einer Ruptur und einer besseren Strahlendurchlässigkeit für die Mammographie liegen. Drei Jahre nach Einführung des Produktes häuften sich Anzeichen, dass diese Füllung bei Rupturen teratogen wirkt. Außerdem zeigten diese Implantate einen ausgeprägten Austritt des Sojaöls in das umliegende Gewebe mit deutlichen Entzündungsreaktionen. Diese Art des Implantates wurde daraufhin im Jahre 2000 vom Markt genommen<sup>19,42</sup>.

Im Dezember 2000 wurden die Zulassungen für Hydrogel-Implantate NovaGold<sup>TM</sup> und Implantate des Herstellers Poly Implant Prothèse (PIP) von den britischen Gesundheitsbehörden widerrufen, da die Gewebeverträglichkeit nicht eindeutig geklärt war<sup>20,32</sup>.

Seit dem Jahre 2010 beschäftigen die fehlerhaft produzierten, nicht als Medizinprodukt zugelassenen, aber dennoch vielfach international eingesetzten Brustimplantate des französischen Herstellers Poly Implant Prothèse (PIP) den Verband der Plastisch-Ästhetischen Chirurgen, die Fachwelt und Patientenverbände. Allein in Deutschland wurden insgesamt mehr als 16.000 Frauen die aus minderwertigem Industriesilikon hergestellten PIP-Implantate und Hydrogel-Implantate NovaGold<sup>TM</sup> eingesetzt<sup>20</sup>. Die Dunkelziffer liegt wahrscheinlich höher und die konsequente Rückverfolgung stellt sich aufgrund fehlender Gesetzeslage und eines fehlenden einheitlichen Brustimplantate-Registers schwierig dar. Dies unterstreicht die Wichtigkeit, alle Brustimplantate anhand eines postoperativ angelegten Implantatebogens und eines nationalen Implantatregisters zu



dokumentieren. Nur so kann eine Rückrufaktion bei fehlerhaften Implantaten und ein frühzeitiges Erkennen von Komplikationen garantiert werden<sup>39</sup>.

## **1.2. Allgemeines über Mammaaugmentationen**

Hauptgründe für die Implantation eines Mammaimplantats sind sowohl rekonstruktiver als auch ästhetischer Natur. Dazu zählt der eigene Wunsch der Patientin nach einer neuen ästhetischen Brustform oder –größe, ebenso wie Hypomastie, Ptosis, Asymmetrien und angeborene Fehlbildungen (z. B. Poland-Syndrom, Amazonas-Syndrom). Neben kosmetischen Indikationen stellt die Rekonstruktion nach Mastektomie einen Großteil der Brustimplantatchirurgie dar<sup>19</sup>.

## **1.3. Implantatarten**

Die eingesetzten Implantate unterscheiden sich hinsichtlich Füllung, Volumen, Oberfläche, Form und Projektion. Alle diese Faktoren müssen bei der Wahl des richtigen Implantats individuell auf die jeweilige Patientin abgestimmt werden.

Bisher waren Implantate mit folgenden Füllungen auf dem Markt erhältlich: Silikon, Kochsalz, Hydrogel und Triglyceride. Vorteil der Implantate mit Kochsalzfüllung ist ihre gute Gewebeverträglichkeit im Falle einer Ruptur. In diesem Fall wird der Inhalt vom Körper vollständig resorbiert. Nachteil dieser Implantate ist ihre härtere Konsistenz und stärkere Tastbarkeit durch die Haut<sup>19,55</sup>.

Hydrogel- und Sojaölimplantate befinden sich aufgrund schwerwiegender Komplikationen und unklarer Studienlage nicht mehr auf dem Markt<sup>19,20,32,42</sup>.

Die Silikonimplantate der ersten und zweiten Generation hatten aufgrund der in Abschnitt 1.1. beschriebenen Gründe ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung einer Fremdkörperreaktion im Sinne einer Kapselfibrose. Die 3. Generation wurden mit Einführung des Kohäsiv-Gels zunehmend sicherer. Die Reduktion des Flüssigkeitsanteils im kohäsiven Silikon führt dazu, dass selbst bei einer Ruptur kein Silikon austritt und sich im Körper verteilt. Das Implantat bleibt somit recht formstabil.

Die heute verwendeten Implantate setzen sich aus einer Außenhülle, bestehend aus Silikonelastomeren und einer kohäsiven Silikonfüllung zusammen<sup>44</sup>. Das Volumen

der Implantate variiert im Allgemeinen zwischen 100cc (100ml) bis zu 900cc (900ml) und sollte individuell auf die Vorstellungen und den Habitus der Patientinnen abgestimmt werden. Im Durchschnitt werden weltweit Volumina zwischen 200cc und 300cc bevorzugt gewählt <sup>19</sup>.

Ein weiterer Faktor bei der Auswahl der richtigen Implantate ist ihre Oberflächenbeschaffenheit. Derzeit befinden sich neben glatten und texturierten Implantaten auch Implantate auf dem Markt, welche mit Polyurethanschaum beschichtet sind. Texturierte Implantate besitzen eine aufgeraute Oberfläche, die zu einer bindegewebigen Vernetzung zwischen Implantat und Kapselgewebe führen soll. Mammaimplantate mit Polyurethanbeschichtung (PU) besitzen ebenfalls eine aufgeraute Oberfläche und sollen durch ihre spezielle Beschichtung mit PU-Schaum zu einem verminderten Auftreten von Kapselfibrosen führen <sup>54</sup>. Es wird vermutet, dass die Höhe und Größe der Texturierung auf Brustimplantaten eine Rolle bei der Entstehung von Kapselfibrosen spielt, da das gebildete Kollagen weniger organisiert ist und dadurch die Fibrosierung des Kapsel geringer ausfällt. <sup>13</sup>.

Abhängig von der Indikation und der individuellen Anatomie der Brust, kann zwischen runden und tropfenförmigen (anatomischen) Implantatformen gewählt werden. Letztere werden vor allem bei Patientinnen mit tiefsitzender Brust oder einem langen Brustkorb eingesetzt. Durch das kaudale Hochprofil wird vor allem der untere Teil der Brust betont und bewirkt dadurch bei Patientinnen mit wenig Brustdrüsengewebe eine natürliche Brustform.

Eine Rekonstruktion nach einer radikalen Mastektomie kann es erforderlich machen, dass der Haut- und Weichteilmantel vor einer definitiven Brustaugmentation mit Implantaten aufgedehnt werden muss. Dies geschieht in der Regel durch Expanderimplantate. Diese besitzen eine von einer Silikonschicht umgebene, befüllbare Kammer, die in mehreren Sitzungen über ein Ventil mit Kochsalzlösung bis zur gewünschten Endgröße befüllt wird. Durch die schrittweise Befüllung wird der Haut-Weichteilmantel so weit ausgedehnt, bis eine zufriedenstellende Vergrößerung, beziehungsweise eine Angleichung zur Gegenseite erreicht ist. Im nächsten Schritt kann bei permanenten Expandern entweder das Ventil entfernt werden und der Expander verbleibt im Körper oder es erfolgt die Entnahme des temporären Expanders und ein Wechsel auf ein Silikonimplantat <sup>19</sup>.

#### **1.4. Techniken und Herangehensweisen in der Brustimplantatchirurgie**

Die Technik mit der ein Brustimplantat eingebracht wird, ist entscheidend für das ästhetisch-rekonstruktive Ergebnis und vor allem für die Vermeidung von Komplikationen. Zusätzlich spielt der Wunsch der Patientinnen nach möglichst kleinen und unscheinbaren Narben eine wichtige Rolle.

Die Operation wird in Vollnarkose in halb-sitzender Lage mit um circa 70 Grad abduzierten Armen durchgeführt. Die Anzeichnung von Orientierungslinien und der Schnittführung sollte präoperativ an der stehenden Patientin mit locker zur Seiten hängenden Armen erfolgen. Im nächsten Schritt wird das Operationsgebiet nach allgemein-gültigen Hygienerichtlinien der jeweiligen operativen Einrichtung steril abgewaschen und abgedeckt. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass anatomische Orientierungsmarken wie das Jugulum, der Nabelansatz und die Schulterkappen sichtbar bleiben. Der Hautschnitt erfolgt entweder in der Unterbrustfalte (inframammärer Zugang), an der Unterseite des Warzenvorhofs (periareolärer Zugang) oder über einen axillären Zugang. Wobei letzterer heutzutage kaum noch Anwendung findet. Bei Revisionsoperationen oder nach einer radikalen Mastektomie wird in den meisten Fällen die bereits vorhandene Narbe als Inzisionsstelle verwendet.

Der Zugang über die Areole bietet den Vorteil alle Quadranten der Brust zu erreichen, was vor allem im Hinblick auf eine reine Bruststraffung sinnvoll sein kann. Andererseits kann dieser Weg zu einer Verletzung des Drüsengewebes und dadurch zu zusätzlichen Vernarbungen führen.

Das axilläre Zugangsverfahren bietet sich vor allem bei Frauen mit sehr kleinen Brüsten und dadurch kaum vorhandener Unterbrustfalte und Warzenvorhof an; wird jedoch heutzutage nur noch extrem selten in der Klinik genutzt.

Am häufigsten wird der Schnitt in der Unterbrustfalte verwendet. Damit die Narbe anschließend direkt in der Umschlagfalte liegt und somit bei der stehenden Patientin kaum oder nicht sichtbar ist, sollte darauf geachtet werden, dass die Inzision zwei Querfinger breit kaudal der ursprünglichen Falte liegt und das Einzeichnen sollte präoperativ erfolgen. Der inframammäre Zugangsweg schafft die beste Übersicht über das Operationsgebiet und erlaubt die Positionierung des Implantats sowohl in subglandulärer als auch in submuskulärer Lage. Nach Mobilisation des Drüsenkörpers wird das Implantat entweder unter dem Musculus Pectoralis Major

(submuskuläre Lage vgl. Abb.1a), unter dessen Muskelfaszie (subfasziale Lage) oder zwischen Drüsenkörper und Muskel (subglanduläre Lage vgl. Abb.1b) positioniert.

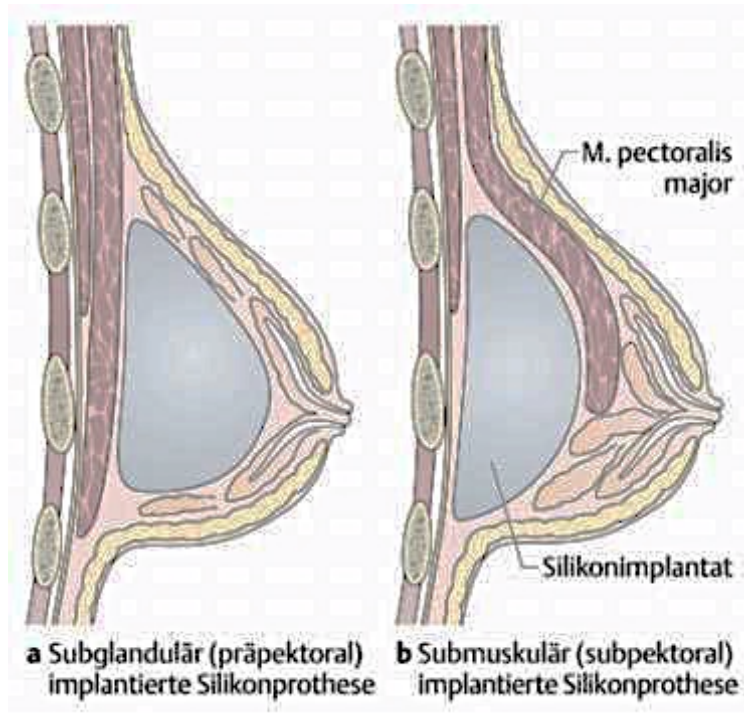


Abbildung 1: Möglichkeiten der Implantatpositionierung

Subglanduläres Implantat (a), submuskuläres Implantat (b) Quelle: Henne-Bruns D, Kremer B, Dürig M. *Duale Reihe Chirurgie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007 <sup>34</sup>

Zur abschließenden Bestimmung des Implantatvolumens werden meist Probeimplantate bei der auf ungefähr 60 Grad aufgesetzten Patientin eingebracht. Vor dem Einsetzen der endgültigen Implantate sollte auf penible Blutstillung innerhalb und außerhalb des Implantatfachs geachtet werden, da hierdurch die postoperative Komplikationsrate, hinsichtlich Nachblutungen, Hämatomen und Infektionen verringert wird. Zusätzlich sollte beim Operationsteam ein Handschuhwechsel erfolgen, wenn das endgültige Implantat eingesetzt wird, um eine Kontamination mit Hautkeimen auf der Implantatoberfläche zu vermeiden <sup>19,28,55</sup>.

## **1.5. Komplikationen bei der Verwendung von Brustimplantaten**

### **1.5.1. Allgemeine Komplikationen und Risiken**

Neben den allgemeinen Komplikationen, die jeder operative Eingriff mit sich bringt, besitzen Silikonimplantate spezielle sowohl kurz- als auch langfristige Risiken. Sie konnten jedoch, dank ausgiebiger Forschungsarbeiten und den daraus resultierenden Innovationen der letzten Jahrzehnte, deutlich minimiert werden <sup>53</sup>. Durch die chirurgische Intervention können Haut-Weichteilgewebe und umliegende Strukturen, wie Hautnerven und Muskeln, gereizt und beschädigt werden. Durch diese Irritationen kann es vor allem im Bereich der Brustwarze und des Warzenvorhofs zu anhaltenden Anästhesien oder Hyperästhesien kommen.

Hämatome und seromatöse Flüssigkeitsansammlungen um das Implantat werden in den meistens Fällen in den ersten Tagen und Wochen nach der Operation vom Körper abgebaut. Bei anhaltenden Nachblutungen und kontinuierlichem Auftreten von Schmerzen sollte eine Revisionsoperation mit Ausräumung des Implantatfachs erfolgen.

Eine der schwerwiegendsten perioperativen Komplikation stellt die Infektion dar. Diese kann von einer entzündlichen Reizung des Unterhautgewebes, in Form einer Phlegmone, bis hin zu einer starken Entzündung des Implantatfaches reichen <sup>41</sup>.

Dem gegenüber stehen Komplikationen, die erst mit einer Verzögerung von Monaten oder Jahren auftreten können. Die schwerwiegendste Langzeitkomplikation von Brustimplantaten stellt die Entwicklung einer Kapselfibrose dar, die, je nach Schweregrad, eine Revisionsoperation von Brustimplantaten nötig macht <sup>8,19,30</sup>.

Des Weiteren gehören die Dislokation, Tastbarkeit der Implantatränder oder die Ruptur des Mammainplantats zu den Komplikationen.

### **1.5.2. Die periprothetische Kapselfibrose**

Die Ausbildung einer Kapselfibrose stellt seit jeher die häufigste Langzeit-Komplikation bei der Verwendung von Brustimplantaten dar. Die genaue Ätiologie ist bis heute immer noch weitestgehend unbekannt. Vermutet wird eine multifaktorielle

Genese, bei der sowohl äußere als auch innere Einflussfaktoren zur Entstehung beitragen.

Die Reaktion auf das Silikonimplantat als Fremdkörper schwankt individuell von Patientin zu Patientin. Grundsätzlich ist jedoch die Ausbildung einer zarten bindegewebigen Kapsel um jedes Implantat immer Folge einer physiologischen Fremdkörperreaktion, die den Organismus vor dem Einfluss des Fremdmaterials schützen soll. Kommt es zu einer übermäßigen Ausbildung dieses Kapselgewebes, zu einer sogenannten Kapselfibrose bzw. Kapselkontraktur, kann dies sowohl zu Schmerzen als auch zu einer Deformation der Brust führen. Das Implantat kann dabei dislozieren oder durch die Kapsel beschädigt werden. Die Inzidenz solcher Kapselkontrakturen variiert in der Literatur je nach Autor von 4% bis zu 74% und tritt vor allem in den ersten Monaten nach der Operation auf <sup>2,4,10,51</sup>. Als Ursachen werden viele verschiedene Faktoren diskutiert. Zum einen scheinen Einflussfaktoren wie Hämatome, Infektionen und immunologische Aspekte, die Entstehung einer Kapselfibrose zu begünstigen. Zum anderen werden bestimmte Implantateigenschaften und die Lage des Implantats mit der Entstehung von Fibrosen in Verbindung gebracht <sup>61,66</sup>. So haben diverse Studien gezeigt, dass die Implantatlage unter dem Muskel weniger Kapselfibrosen zur Folge hat, als bei einer Implantation auf dem Brustmuskel <sup>49,58</sup>. Die höchste Inzidenz an Kapselfibrosen zeigte sich bei subglandulär, über einen periareolären Zugang eingebrachten Implantaten <sup>4</sup>. Ein Argument hierfür ist, laut Studien, die Tatsache, dass es sich bei der Brustregion um kein steriles Gebiet handelt und über die Milchdrüsengänge sowohl bakterielle Hautflora als auch pathogene Keime in die Brust eindringen können. Folge der Besiedelung mit Hautkeimen, wie z.B. *Staphylococcus epidermidis* ist eine Biofilmbildung auf dem Implantat, die eine meist subklinische, chronische Infektion und dadurch eine höhere Rate an Kapselfibrosen zur Folge haben soll <sup>46,58,64</sup>. Auch die Oberflächenstruktur der Implantate scheint einen Einfluss auf die Entstehung der Kapselfibrose zu haben. In einer großen Studie im Zeitraum zwischen 1979 bis 2004 untersuchte Handel et al. (2005) Daten von 3495 Implantaten bei 1529 Frauen. Entgegen der gängigen Meinung zahlreicher Autoren zeigte er, dass texturierte und glatte Implantate keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer Kapselfibrose aufweisen. Mit Polyurethanschäum beschichtete Mammaplantate hingegen zeigten eine verminderte Rate an Fibrosen <sup>30</sup>.

Eine objektive klinische Beurteilung der Schwere der Kapselfibrose stellt sich schwierig dar, da der Palpationsbefund stark von der Erfahrung und der subjektiven Einschätzung des Untersuchers abhängig ist. Die Einteilung des Fibrosegrades erfolgt bis heute anhand der klinischen Klassifikation nach Baker et al. (1981). Dabei werden vier verschiedene Schweregrade unterschieden. Bei einer Kapselfibrose nach Baker Grad 1 ist das Implantat durch die Haut nicht tast- und sichtbar, womit sich dem Untersucher ein komplikationsfreies Operationsergebnis darstellt. Ist die Implantatoberfläche leicht verhärtet und tastbar, jedoch nicht sichtbar, ergibt sich ein Fribrosierungsgrad 2 nach Baker. Ein deutlich verhärtetes Implantat, dessen Form sich durch die Haut abzeichnet, spricht für einen Grad 3 nach Baker. Bei einer viertgradigen Kapselfibrose nach Baker ist die Kapsel um das Implantat hart, das Implantat kann disloziert und deformiert sein.

Tabelle 1: Klassifikation der Kapselfibrose nach Baker et al. (1974)

<b>Grad</b>	<b>Baker Kriterien</b>
I	Implantat nicht palpabel, Implantatkonturen nicht sichtbar
II	Implantat leicht verhärtet, Implantatkonturen nicht sichtbar
III	Implantat eindeutig verhärtet, Implantatkonturen sichtbar
IV	Implantat stark verhärtet, Implantatdislokation und Deformierung der Brust

### **1.5.3. Histopathologische Aspekte der Kapselfibrose**

Die Reaktion des Organismus auf das Brustimplantat als Fremdkörper entspricht größtenteils einer chronischen Entzündungsreaktion mit deren typischen Folgen. Das Fremdmaterial stellt einen Entzündungsreiz dar, der bei Persistenz zu einer histiozytenreichen Entzündung führt. In den ersten Stunden und Tagen nach der Operation kommt es zu einer akuten inflammatorischen Reaktion durch die Einwanderung von Lymphozyten, vor allem neutrophiler Granulozyten, in das Gewebe um das Implantat. Ziel der primären akuten Entzündungsreaktion ist eine Phagozytose von Mikroorganismen und Fremdmaterialien. Gelingt dies nicht, so

kommt es zu einer kontinuierlichen Aktivierung von weiteren Entzündungszellen und zur Ausbildung einer chronischen Entzündungsreaktion. Hierbei charakteristisch ist der Nachweis von Makrophagen, Monozyten und Lymphozyten. Durch die Produktion von Proteasen, chemotaktischen Faktoren, Komplementfaktoren, Gerinnungsfaktoren, Zytokinen und Wachstumsfaktoren, spielen laut Anderson et al. die Makrophagen dabei eine besondere Rolle. Die Ausschüttung von diesen Faktoren führt zur Proliferation von Fibroblasten und zur Entstehung neuer Blutgefäße. Das dabei entstehende Granulationsgewebe kann teilweise bereits nach drei bis fünf Tagen im Anschluss an die Implantation nachgewiesen werden. Während die aktivierten Fibroblasten in der frühen Phase der Gewebekonstruktion vor allem Proteoglykane produzieren, kommt es im weiteren Verlauf zu einer Zunahme des Kollagenanteils im Bindegewebe. Hierbei handelt es sich vor allem um Kollagen Typ I. Neben den Kollagen produzierenden Fibroblasten kann zudem ein gewisser Anteil an Myofibroblasten auftreten. Diese speziellen Fibroblasten im Granulationsgewebe besitzen kontraktile Eigenschaften ähnlich wie glatte Muskelzellen. Diese Zellen scheinen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Kontrakturen in der Kapsel zu spielen.<sup>3,9,43,49,58</sup>

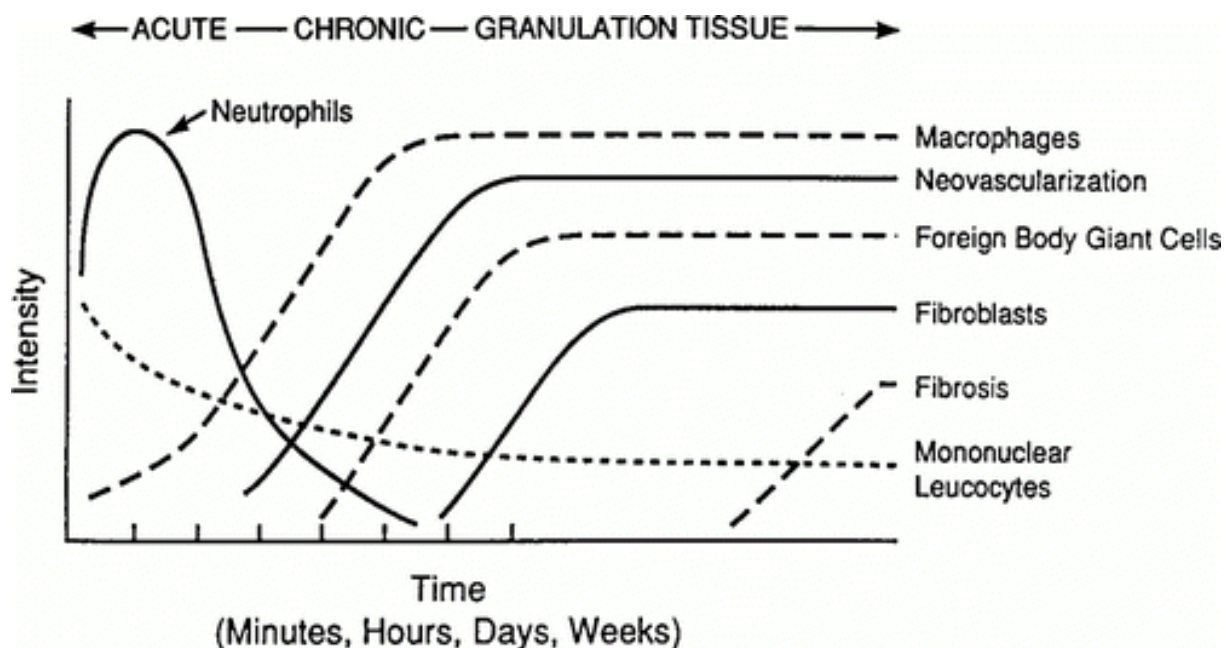


Abbildung 2: Verlauf der Fremdkörperreaktion nach Implantation (Biological Responses To Material, Anderson et al. (2001) <sup>3</sup>)



Im Verlauf von mehreren Jahren findet durch Ablagerung von Calcium, Phosphat und Zink eine Verkalkung der Kapsel statt.

Übersteigen die aufzunehmenden Silikonpartikel den Durchmesser der Makrophagen von 25-30  $\mu\text{m}$ , bilden diese ein Synzytium und es entstehen Fremdkörperriesenzellen mit zahlreichen ungeordneten Kernen. Ordnen sich diese um einen Fremdkörper herum an, entstehen Granulome vom Fremdkörper-Typ. Sie treten als tumoröse Masse sporadisch und vor allem nach Implantatrupturen oder direkten Silikoninjektionen auf und werden in diesem Zusammenhang als Silikonome bezeichnet. Sie bestehen aus mehreren mehrkernigen Riesenzellen, zahlreichen Vakuolen mit einem Durchmesser von 1- 30  $\mu\text{m}$  und einem Randwall aus Lymphozyten und Plasmazellen.<sup>16,40</sup>

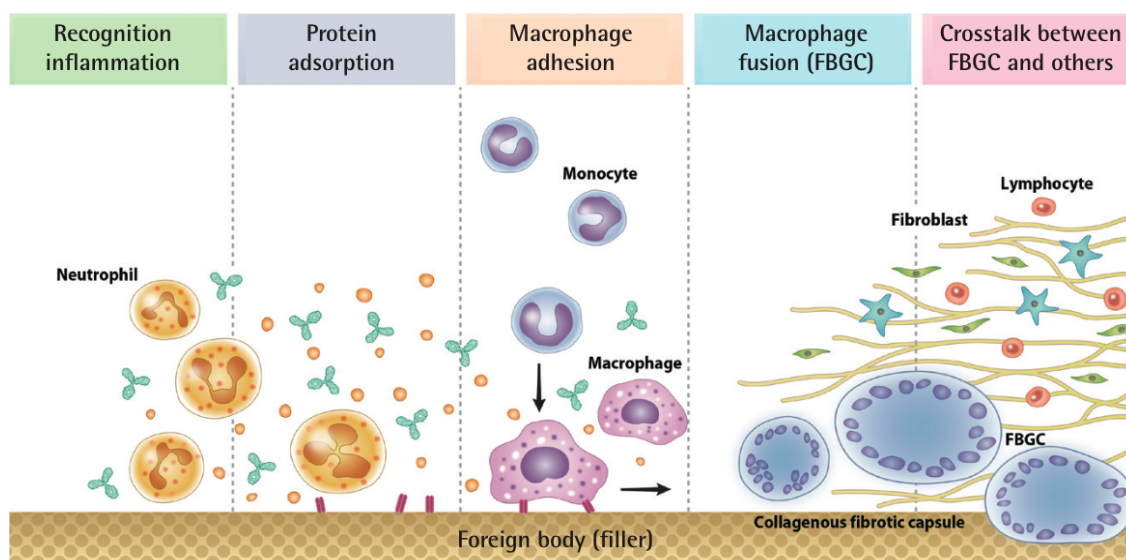


Abbildung 3: Fünf Phasen in der Entstehung eines Fremdkörpergranuloms (Quelle modifiziert: Lee JM, Kim YJ. Foreign Body Granulomas after the Use of Dermal Fillers: Pathophysiology, Clinical Appearance, Histologic Features, and Treatment. *Arch Plast Surg* 2015 <sup>40</sup>)

Ziel der Fremdkörperreaktion ist die Abkapselung des Fremdkörpers vom restlichen Gewebe mittels einer Bindegewebskapsel. Anderson et al. beschreibt eine Schicht aus Fremdkörperriesenzellen, bestehend aus ein oder zwei Zellreihen, die sich vor allem an glatten Oberflächen von Fremdkörpern, wie zum Beispiel bei

Brustimplantaten findet und ein typisches Erscheinungsbild der Fremdkörperreaktion darstellt<sup>3</sup>. Poepl et al. (2007) konnten im strukturellen Aufbau der Kapseln bei 48 Patientinnen drei Kompartimente der Kapsel im histologischen Bild identifizieren. Eine innere, dem Implantat zugewandte Schicht, bestehend aus einer oder mehreren Lagen Fibroblasten und Makrophagen. Zusätzlich zeigt sich bei manchen Kapseln am Innenrand des innersten Kompartiments eine pseudoepitheliale Schicht im Sinne einer synovialen Metaplasie. Diese teils mehrschichtige Lage aus palisadenartig angeordneten Makrophagen ist nicht bei allen Kapseln gleichermaßen ausgeprägt. Innerhalb dieser Zellanordnung konnten in vorangegangenen Studien mit elektronenmikroskopischen Verfahren zwei Zelltypen identifiziert werden. Zum einen lagen phagozytierende Zellen mit stellenweise silikongefüllten Vakuolen und langen Zellfortsätzen vor. Zum anderen fanden sich teilweise mehrkernige sekretorische Zellen. Diese Zellschicht wies keine Basallamina und nur wenige Zell-Zell-Verbindungen auf. All diese morphologischen Erscheinungen finden sich typischerweise in der Synovia von Gelenken und Bursa, was der Erscheinung die Bezeichnung „Pseudosynovia“ bzw. „synoviale Metaplasie“ einbrachte<sup>47,52</sup>. Die zweite innere Schicht besteht aus locker angeordnetem Bindegewebe mit diversen Gefäßanschnitten, während sich die dritte und äußerste Schicht aus straffen Kollagenfasern und der äußeren Gefäßschicht zusammensetzt<sup>47</sup>. Neben Fremdkörperriesenzellen befinden sich innerhalb der Kapsel häufig Schaumzellmakrophagen. Diese mit schaumartigen Vakuolen gefüllten Histiozyten entstehen nach Phagozytose von Fetten und sind meistens dicht aneinandergelagert<sup>43,59</sup>. Die Einteilung der Kapselfibrose im histologischen Befund erfolgt anhand des Klassifikationssystems nach Wilflingseder und Mitarbeiter. Bei einem Befund nach Wilflingseder Typ I liegt eine dünne, nicht kontrakte Kapsel und somit ein ideales Ergebnis vor. Wilflingseder Typ II und Typ III unterscheiden sich hinsichtlich des Vorkommens von Fremdkörperriesenzellen. Bei Stadium IV nach Wilflingseder zeigt sich eine Entzündungsreaktion mit Neovaskularisation und Fremdkörpergranulomen (vgl. Tab.1)<sup>50</sup>.

Tabelle 2: Klassifikation der Kapselfibrose nach Baker und Wilflingseder (Prantl et al 2007)

<b>Grad</b>	<b>Baker Kriterien</b>	<b>Wilflingseder Kriterien</b>
I	Implantat nicht palpabel, Implantatkonturen nicht sichtbar	dünne, nicht kontrakte Kapsel
II	Implantat leicht verhärtet, Implantatkonturen nicht sichtbar	„konstriktive Fibrose“, keine Fremdkörperriesenzellen
III	Implantat eindeutig verhärtet, Implantatkonturen sichtbar	„konstriktive Fibrose“, Fremd- körperriesenzellen vorhanden
IV	Implantat stark verhärtet, Implantatdislokation und Deformierung der Brust	Entzündungszellen, Fremd- körpergranulome, Neo-Vasku- larisation, Neurome möglich

Das Klassifikationssystem von Wilflingseder et al. aus dem Jahre 1974 wird heutzutage nur noch selten verwendet, da es neuere immunhistochemische und histologische Untersuchungen nicht miteinbezieht <sup>6</sup>.

#### **1.5.4. Implantat assoziiertes Anaplastisches Großzelllymphom (ALCL)**

Seit einigen Jahren wird von diversen Autoren ein Zusammenhang zwischen Brustimplantaten und dem Vorkommen eines anaplastischen Großzelllymphoms (Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALCL) diskutiert.

ALCL ist gekennzeichnet durch eine abnormale Proliferation von T-Lymphozyten und kann sowohl Haut, Lymphknoten als auch das gesamte Organsystem befallen. Ein histologisches Merkmal des ALCLs ist das Vorkommen von sogenannten Hallmarkzellen. Diese weisen einen exzentrischen, hufeisen- oder teilweise nierenförmigen Kern mit eosinophilem Randsaum auf <sup>22</sup>. Als histochemische Marker

dienen Anaplastic Lymphoma Kinase- 1 und das Oberflächenprotein CD30. Man unterscheidet zwischen der (ALK-1)-positiven und der (ALK-1)-negativen Form des ALCL. Wobei vor allem Letztere bei den bisherigen Brustimplantat-assoziierten Lymphomen eine Rolle spielte. Klinisch zeigt sich das ALCL auf unterschiedliche Art und Weise. Von langsam heilenden Hautläsionen, einem Serom, welches das Implantat umgibt, bis hin zu einer soliden Tumormasse (siehe Abb.3). Nichtsdestotrotz stellt ALCL als solches mit 3% aller Non-Hodgkin Lymphome und 0,5% aller Brustkrebserkrankungen bisher eine sehr seltene Form der Krebserkrankung der Brust dar<sup>65</sup>.

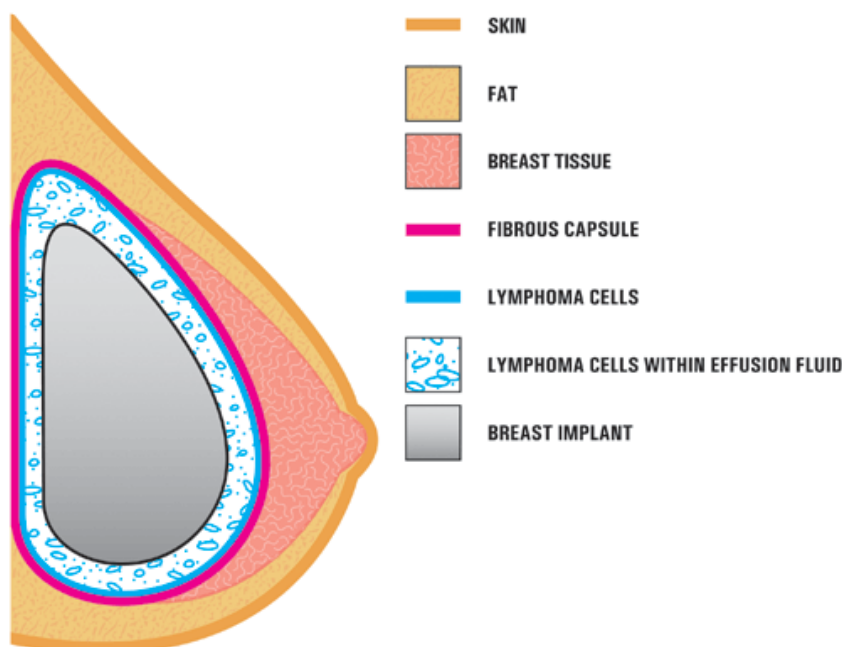


Abbildung 4: Periprothetische Lymphomzellen

(Quelle: Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration, Breast Implants - Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) In Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses<sup>33</sup>)

## **1.6. Zielsetzung der Arbeit**

Ziel dieser Studie ist es, die histologischen Aspekte der Kapselfibrose nach Brustaugmentation mit unterschiedlichen Implantaten im Kontext mit möglichen klinischen Einflussfaktoren zu untersuchen. Die Gegenüberstellung der gesammelten klinischen Daten und der untersuchten histologischen Aspekte soll Aufschluss darüber geben, welche Auswirkungen die Implantate auf das umliegende Gewebe haben. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass Oberflächenbeschaffenheit, Implantatfüllung, Implantatlage und der Zugangsweg eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Kapselfibrose spielen und mit der Schwere der Kontraktur korrelieren. Bisher wurde der Grad der Ausprägung vor allem mit dem subjektiven klinischen Klassifikationssystem nach Baker beschrieben.

In dieser Arbeit soll die Ausprägung der Kapselfibrose, anhand exakter histopathologischer Befundung, zusammen mit den klinischen Daten neu definiert werden. Mit Hilfe lichtmikroskopischer Nachuntersuchungen der Kapselgewebe und Begutachtung einzelner histologischer Parameter soll unter anderem die Auswirkung von Implantatoberfläche, Implantatform, Implantatlage etc. auf die zelluläre Reaktion in einem bisher nicht untersuchten Zusammenhang erforscht werden. Zusätzlich wird die Verweildauer des Mammaimplantats mit der Schwere der Kapselfibrose verglichen. Zusätzlich zu den gängigen zellulären Korrelaten (Fremdkörperriesenzellen, Entzündungsinfiltrat, Vaskularisierung), wie sie bereits im Klassifikationssystem nach Wilflingseder et al. verwendet werden, sollen andere, bisher kaum untersuchte histologische Parameter in die Bewertung miteinfließen. Dazu gehören neben der Anzahl von freiem Silikon und Vakuolen, auch die Auswertung des Auftretens von Schaumzellen, Plasmazellen, der Faserverlauf des Kapselgewebes und die synoviale Metaplasie.

Anhand der gewonnenen Ergebnisse könnte somit nicht nur eine Aussage getroffen werden, welche Faktoren eine Kapselfibrose begünstigen, sondern auch wie sich ein „Frühwarnsystem“ hinsichtlich der Prophylaxe von Kapselfibrosen aufbauen lassen könnte. In diesem Zusammenhang soll auch ein zentrales Implantatregister diskutiert werden.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Klinische Datenerhebung**

Das Auswahlkriterium für die untersuchten Patientinnen war, dass sie einen Wechsel bzw. eine Explantation eines Mammaplantats erhalten haben, welches von einer Kapsel umgeben war. Die Identifikation dieser Patientinnen erfolgte anhand der Stichwörter „Kapselfibrose“, „Mechanische Komplikation durch Mammaprothese oder -implantat “ bzw. deren ICD-10 Nummer im klinikinternen EDV-System MCC (Meierhofer AG-Germany) des Krankenhauses Caritas St. Josef Regensburg für den Zeitraum der Jahre 2000 bis 2015. Weitere Voraussetzung war, dass zur intraoperativ resezierten Kapsel ein histopathologischer Befund des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg vorlag. Ausgeschlossen wurden Patientinnen, zu deren Kapsel kein gesonderter Befund angefertigt wurde oder das Fehlen aussagekräftiger Daten zu Implantat, Diagnose und Verweildauer und anderen klinischen Daten.

Im nächsten Schritt wurden die klinischen Informationen erhoben. Dies erfolgte anhand von Aufnahmedokumenten, Operationsberichten, Entlassbriefen und anderen archivierten Dokumenten zum jeweiligen Fall.

Gesucht wurde hierbei anhand folgender Kriterien:

- Grund für die Implantation (Karzinom, kosmetische Augmentation, prophylaktische Mastektomie)
- Implantatlage (subglandulär, subpectoral, links/rechts/beidseits)
- Implantatart (Expander, Silikonimplantat)
- Implantatfüllung (Silikon, Expanderfüllung, Kochsalz, Silikon des Herstellers PIP oder andere)
- Implantatoberfläche (glatt, texturiert, Polyurethan)
- Zugangsweg für das Implantat (submammär, areolär, axillär, über die Mastektomienarbe )
- Endvolumen des Implantats
- Kapselfibrosegrad nach der Baker-Klassifikation, welcher präoperativ (vor Explantation) erhoben wurde
- Verweildauer des Implantats

- Alter der Patientin bei Implantation
- Alter der Patientin bei Explantation

## **2.2. Histopathologische Datenerhebung**

### **2.2.1. Auswertung der histopathologischen Befunde**

Jede der entnommenen Kapseln wurde initial durch einen Pathologen des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg (Prof. em. Dr. F. Hofstädter, Prof. Dr. med. Matthias Evert) lichtmikroskopisch untersucht und befundet. Die Befunde dienten als Grundlage für die Wilflingseder-Klassifikation im Rahmen dieser Studie.

Zur histologischen Nachuntersuchung wurden die archivierten und bereits befundeten Schnitte der Kapseln herausgesucht und nach vorher definierten Kriterien erneut bewertet.

### **2.2.2. Aufbereitung und Färbung der histologischen Präparate**

Die Aufarbeitung der Gewebeproben mittels Hämatoxylin-Eosin-Färbung erfolgte nach dem Standard des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg. Die routinemäßige HE-Färbung dient als Übersichtsfärbung zur morphologischen Beurteilung der Gewebeproben. Mit Hilfe dieser Standardfärbung lassen sich Zellkerne und extrazelluläre Matrix darstellen und unterschiedlich anfärben.

Nach Eingang der Gewebeproben werden die Kapseln zugeschnitten, makroskopisch begutachtet und anschließend über Nacht in Formalin in einen Einbettautomaten (Shandon Hypercenter XP/TH.SCI.) gegeben. In den Geräten werden die Proben entwässert und zum Paraffinschneiden vorbereitet. Die Proben gelangen automatisch in verschiedene Flüssigkeiten (Formalin, aufsteigende Alkoholreihe, Xylol und Paraffin).

Nach Durchlauf eines Programms werden die Proben in einer Ausgießstation (Histostar) mit flüssigem Paraffin ausgegossen und anschließend bis zur Aushärtung des Paraffinblocks gekühlt (HistoStar™ ThermoScientific™)

Vor dem Schneiden müssen die Paraffinblöcke erneut vorgekühlt werden (ThermoScientific). Anschließend erfolgt das Anfertigen der Gewebeschnitte mittels eines Schlittenmikrotoms (Microm HM430- ThermoScientific) in einer Dicke von 2µm. Die Schnitte werden in einem warmen Wasserbad gestreckt, damit sie möglichst plan auf den Objektträger (Microscope Slides 76x26mm/3x1 Inch, Engelbrecht Medizin- und Labortechnik GmbH Germany) aufgebracht werden können.

Die Standardfärbungen mit Hämatoxylin-Eosin und die Entparaffinierung erfolgt maschinell in einem Färbeautomat (Tissue-Tek® -Sakura) mit folgenden Reagenzien:

Färbeschritt 1-3: Xylol

Färbeschnitt 4-5: Isopropanol 100%

Färbeschritt 6-7: Isopropanol 96%

Färbeschritt 8-9: Isopropanol 70%

Färbeschritt 10: fließendes Leitungswasser

Färbeschritt 11-13: Hämalaun (Mayers Hämalaunlösung für Mikroskopie, Merck KGaA, Darmstadt, Germany)

Färbeschritt 14: destilliertes Wasser + 0,22% HCl-Alkohol

Färbeschritt 15: fließendes Leitungswasser

Färbeschritt 16-17: Eosin (Eosin G-Lösung 0,5% alkoholisch für Mikroskopie, Merck KGaA, Darmstadt, Germany)

Färbeschritt 18: fließendes Leitungswasser

Färbeschritt 19: Isopropanol 70%

Färbeschritt 20-22: Isopropanol 96%

Färbeschritt 23-24: Isopropanol 100%

Färbeschritt 25-27: Xylol

Jeder Färbeschritt dauert 01:45 Minuten. Die Abtropfzeit zwischen den einzelnen Schritten beträgt 8 Sekunden. Nach dem Färbevorgang werden die Schnitte im Eindeckautomaten eingedeckelt; nur in Ausnahmefällen geschieht dies manuell.



### 2.2.3. Lichtmikroskopie

Die Nachuntersuchung der Kapselschnitte erfolgte an einem Lichtmikroskop der Firma Zeiss (Modell: Axiostar Plus) mit einem Objektiv in der Vergrößerung 40 (CP-Achromat 40x/0,65;  $\infty$ /0,17).

Die direkte Auszählung erfolgte in jedem von zehn unterschiedlichen, systematisch über das gesamte Präparat verteilten Blickfeldern, in oben genannter Vergrößerung. Die Anzahl pro Gesichtsfeld (1/10) wurde für jeden Parameter zu einer Endsumme addiert.

Bei Fällen mit beidseitiger Kapselfibrose, wurde die Histologie beider Brüste getrennt voneinander untersucht und dokumentiert.

Folgende Parameter und Aspekte der Kapsel wurden direkt ausgezählt:

- Silikon und amorphes Material:  
Farbloses Material, welches in Vakuolen oder anderweitig im Gewebe aufzufinden ist. Als einzelnes Stück wurde gezählt, was sich klar von umliegenden Fremdmaterialien abgrenzen lässt.
- Vakuolen:  
Einzelne oder nebeneinander angeordnete optische leere Hohlräume, welche sich klar von Fettgewebe abgrenzen lassen.
- Granulome:  
Als Granulom wurde eine vom Restgewebe abgrenzbare Fremdkörperreaktion gezählt, welche einen eindeutigen Randwall aus Bindegewebe und die Granulom-typische Zellformation (ggf. um einen Fremdkörper herum) aufweist.
- Mehrkernige Riesenzellen
- Kapillaren:  
Als einzelne Kapillare wurden jeweils Blutgefäßanschnitte, sowohl im Längs- als auch im Queranschnitt, gezählt, die nicht in einem direkten Zusammenhang zueinander stehen. Gefäßanschnitte, die vom Verlauf eindeutig einem einzelnen Gefäß zuzuordnen waren wurden als einzelne Kapillare gezählt.

Zusätzlich wurde das Vorkommen von folgenden Zellen untersucht:

- Typische Lymphozyten
- Atypische Lymphozyten: Untersuchung hinsichtlich sogenannter „Hallmarkzellen“, um das Vorhandensein eines Anaplastischen Großzelllymphoms auszuschließen.
- Plasmazellen
- Schaumzellen (Spezielles Erscheinungsbild von Makrophagen, mit schaumig aussehendem Zytoplasma.)

Bei den genannten Zellen ist eine exakte Auszählung der einzelnen Zellen aufgrund häufiger Überlagerungen oder großen Vorkommens meistens nicht möglich. Aus diesem Grund wurde ein Schema angelegt, um die Mengenschätzung zu standardisieren (Tabelle 2-4).

Die Schätzung der Menge an Zellen erfolgte ebenfalls pro Gesichtsfeld (1/10). Anschließend erfolgte die Addition der pro Gesichtsfeld geschätzten Mengenangaben (Werte: 0-3). Von der Endsumme der geschätzten Parameter wurde anschließend der Mittelwert errechnet und mit einem Wert von 0 bis 3 dokumentiert.

Tabelle 3: Schätzung der Lymphozytenzahl

Lymphozyten	0 = keine	Keine vorhanden
	1 = mäßig:	<10
	2 = viel:	10 bis 50
	3 = sehr viel:	> 50

Tabelle 4: Schätzung der Plasmazellzahl

Plasmazellen	0 = keine	Keine vorhanden
	1 = mäßig:	<5
	2 = viel:	5 bis 10
	3 = sehr viel:	> 10

Tabelle 5: Schätzung der Schaumzellzahl

Schaumzellen	0 = keine	Keine vorhanden
	1 = mäßig:	<10
	2 = viel:	10 bis 50
	3 = sehr viel:	> 50

Ebenso wurde der Kollagenfaserverlauf untersucht und nach folgenden Kriterien für jedes Präparat klassifiziert:

- **gerichtet:** der Großteil der Kollagenfasern verläuft parallel in eine Richtung ohne großflächige Unterbrechungen. Der Verlauf wirkt homogen und es ist eine deutliche Faserung erkennbar.
- **ungerichtet:** Im Verlauf der Kollagenfasern ist in keinem Anschnitt eine Richtung erkennbar. Es ist keine Faserung zu erkennen oder die Fasern verlaufen in kurzen Abschnitten versetzt zueinander.
- **gemischt:** Es sind sowohl parallelfaserige Verläufe als auch ungerichtete Abschnitte erkennbar.

Die Schnitte wurden außerdem auf das Vorhandensein einer pseudoepithelialen Schicht bzw. synovialartige Auskleidung der Kapsel untersucht.

## 2.3. Statistik

### 2.3.1. Auswertung

Alle Untersuchungen und Auswertungen wurden explorativ vorgenommen.

### 2.3.2. Statistische Verfahren

Die gewonnenen Daten wurden deskriptiv und mittels Varianzanalysen mit Hilfe von SPSS statistisch analysiert. Dabei wurden stets Mittelwerte (MW) sowie Standardabweichungen (SD) berechnet und angegeben. Zum Nachweis von statistischen Unterschieden und Auffälligkeiten diente vor allem eine ANOVA-

Berechnung. Sofern die ANOVA einen signifikanten Einflussfaktor identifizierte, wurden an Hand von Post Hoc-Tests spezifische Unterschiede der einzelnen Faktorstufen analysiert. Des Weiteren dienten der Mann-Whitney-Test und der Kruskal-Wallis-Test als Mittel zur Signifikanztestung. Das Signifikanzniveau lag bei  $\alpha = 0.05$ . Zusätzlich kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemeine Auswertung der klinischen Daten

Insgesamt wurden 229 Patientinnen in dem Zeitraum zwischen den Jahren 2000 und 2015 in die Studie miteingeschlossen.

Durch beidseitige Implantatlage und mehrfache Revisionen einzelner Patientinnen ergab sich eine Fallzahl von 307 Kapselfibrose-Fällen. Das Durchschnittsalter der Fälle (n=307) bei Implantation des Mammainplantats lag bei 42,17 Jahren (SD 12,63, Median 43,00) und bei Explantation bei 50,66 Jahren (SD 11,37, Median 51,00). Das Mindestalter bei Implantation lag bei 15 Jahren, die jüngste Patientin bei Explantation war 16 Jahre alt. Bei den unter 18 jährigen Patientinnen handelte es sich um hypoplastische Fehlbildungen der Brust, wie zum Beispiel das Amazonen- oder das Poland-Syndrom. Das höchste Alter bei Implantation betrug 72 Jahre, die älteste Patientin war zum Zeitpunkt der Revisionsoperation 78 Jahre alt.

Die durchschnittliche Verweildauer der Implantate im Körper bis zur Explantation lag bei 7,95 Jahren (SD 8,89, Median 5,00).

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Implantationsgründe für die Implantate

Grund für die Implantation	Indikation	Häufigkeit	Prozent
	Karzinom	146	47,56%
	Ästhetisch	148	48,21%
	Prophylaktisch	7	2,28%
	keine Angabe	6	1,95%
Gesamtsumme		307	100%

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Implantatposition

Implantatposition	Position	Häufigkeit	Prozent
	subpectoral	156	50,81%
	epipectoral	55	17,92%
	keine Angabe	96	31,27%
Gesamtsumme		307	100%

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung des Zugangswegs für die Implantate

Zugangsweg	Zugang	Häufigkeit	Prozent
	inframammär	116	37,79%
	areolär	10	3,26%
	axillär	3	0,98%
	Mastektomienarbe	136	44,30%
	keine Angabe	42	13,68%
Gesamtsumme		307	100%

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Implantatfüllung

Implantatfüllung	Füllung	Häufigkeit	Prozent
	Silikon	209	68,08%
	Expanderfüllung (Silikon + NaCl)	79	25,73%
	Kochsalz	5	1,63%
	PIP	7	2,28%
	andere Füllung	7	2,28%
Gesamtsumme		307	100%

Bei der Lage wurde einerseits zwischen der Seite der Implantation und der anatomischen Lage unterschieden. 21,50% (n=66) wurde das Implantat links, 22,15% (n=68) rechts und in 56,35% (n=173) beidseits eingesetzt. 50,81% (n= 156) der 307 untersuchten Fälle hatten eine subpektorale Implantattasche, 17,92% (n=55) eine epipektorale bzw. subglanduläre Positionierung und bei 31,27% (n=96) war die exakte Lage unbekannt.

## 3.2. Klinisches Patientenprofil

### 3.2.1. Die Implantatoberfläche

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Oberflächenbeschichtungen

	Oberfläche	Häufigkeit	Prozent
Implantatoberfläche	glatt	70	22,8%
	texturiert	99	32,2%
	Polyurethan	5	1,6%
	keine Angabe	133	43,3%
Gesamtsumme		307	100%

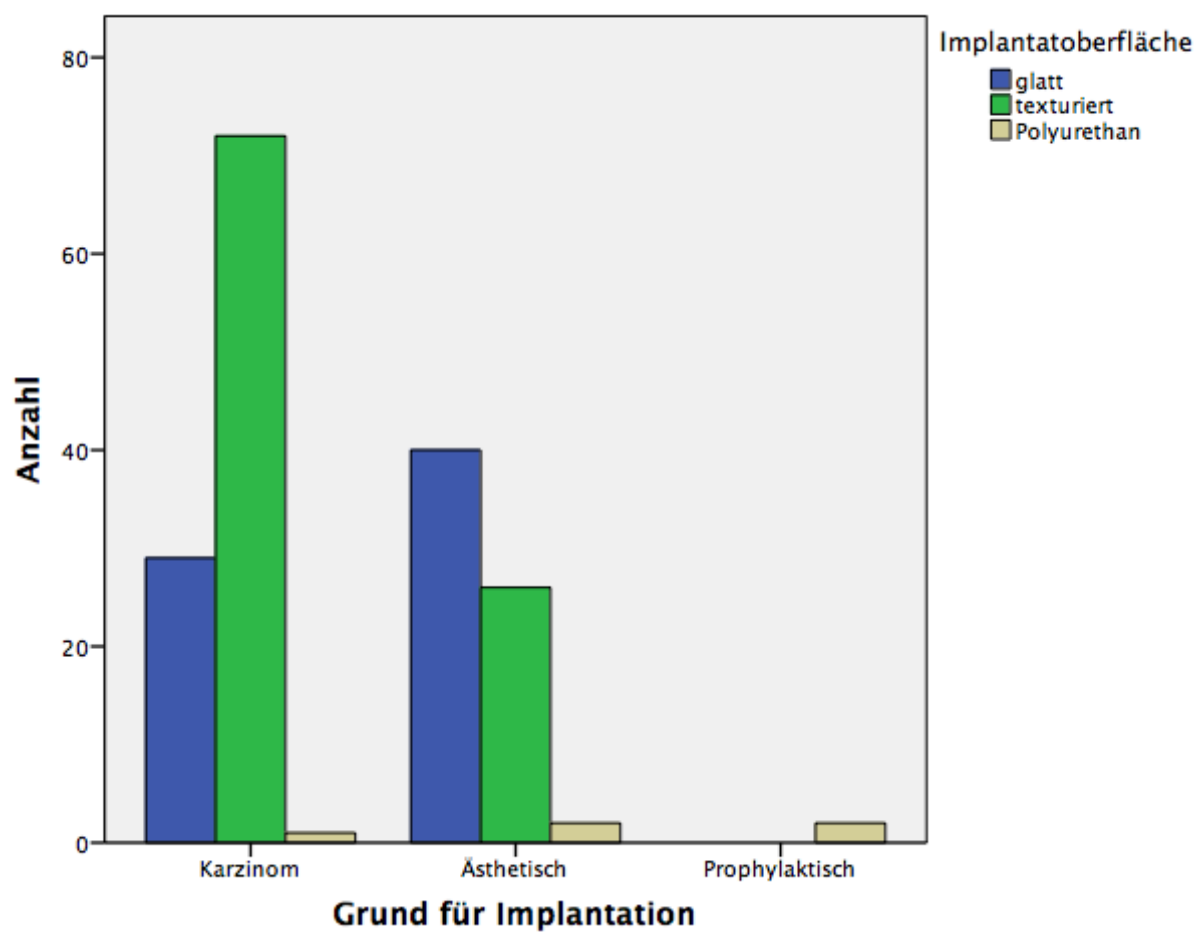


Abbildung 5: Anzahl der verschiedenen Implantatoberflächen im Bezug auf den Implantationsgrund

n=70 (22,80%) der 307 Kapseln entstanden im Zusammenhang mit einem glatten Implantat. Von insgesamt 70 glatten Implantaten war die Indikation bei 29 untersuchten Kapseln eine Rekonstruktion nach Mamma-Karzinom. Bei 40 Kapseln lag eine ästhetische Augmentation mit glatten Implantaten vor.

Die durchschnittliche Verweildauer der Implantate insgesamt betrug 4,77 Jahre (SD 6,08, Median 2,00). Das Durchschnittsalter der Patientinnen bei Implantation betrug 42,77 Jahre (SD 14,29, Median 40,0). Bei Explantation waren die Patientinnen im Schnitt 47,89 Jahre alt (SD 13,63, Median 50,0). Hinsichtlich der Verweildauer der verschiedenen Oberflächen im Körper wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Der Baker-Score zum Zeitpunkt der Revision war 2,74 (SD 0,82, Median 3,0), während der Wilflingseder-Score einen durchschnittlichen Wert 2,03 (SD 0,707, Median 2,0) ergab.

Die glatte Oberfläche zeigte signifikant niedrigere Werte beim Wilflingseder-Score im Vergleich zu Implantaten mit Polyurethan-Beschichtung ( $p=0,004$ , Mann-Whitney-Test).

Bei 307 untersuchten Kapselschnitten war in 99 Fällen (32,25%) ein Implantat mit texturierter Oberfläche vorhanden. Bei einem Großteil (66,67%,  $n=66$ ) der untersuchten Implantate mit texturierter Oberfläche handelte es sich um Gewebeexpander, die in Folge einer radikalen Mastektomie eingebracht wurden. Bei 133 Implantaten konnte keine Information zur Oberfläche eruiert werden. Die Verweildauer der texturierten Implantate betrug im Schnitt 5,8 Jahre (SD 6,09, Median 3,00). Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Implantation im Schnitt 45,23 Jahre (SD 10,812, Median 45,50) und bei Explantation 51,7 Jahre (SD 11,26, Median 53,5) alt. Der Baker-Score wurde zum Zeitpunkt der operativen Revision durchschnittlich mit 3,13 (SD 0,61, Median 3,0) angegeben. Der Wilflingseder-Score im Hinblick auf die jeweils entnommene Kapsel lag im Schnitt bei 2,15 (SD 0,92, Median 2,0). Texturierte Implantate zeigten einen signifikant niedrigeren Wert auf der Wilflingseder-Skala als Polyurethan-Implantate ( $p=0,016$ , Mann-Whitney-Test).



Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Baker-Werte in Bezug auf die Implantatoberfläche

Baker 1-4	Oberfläche	Grund für Implantation			
		Karzinom	Ästhetisch	Prophylaktisch	Gesamt
Implantatoberfläche	glatt	29	40	0	69
	texturiert	71	25	0	96
	PU	1	2	2	5
Gesamt		101	67	2	170

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Kapseln mit "Baker 1" in Bezug auf die Implantatoberfläche

Baker 1	Oberfläche	Grund für Implantation			
		Karzinom	Ästhetisch	Prophylaktisch	Gesamt
Implantatoberfläche	glatt	1	2	0	3
	texturiert	0	2	0	2
	PU	0	0	0	0
Gesamt		1	4	0	5

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Kapseln mit "Baker 2" in Bezug auf die Implantatoberfläche

Baker 2	Oberfläche	Grund für Implantation			
		Karzinom	Ästhetisch	Prophylaktisch	Gesamt
Implantatoberfläche	glatt	3	9	0	12
	texturiert	6	2	0	8
	PU	0	0	0	0
Gesamt		9	11	0	20

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Kapseln mit "Baker 3" in Bezug auf die Implantatoberfläche

Baker 3	Oberfläche	Grund für Implantation			
		Karzinom	Ästhetisch	Prophylaktisch	Gesamt
Implantatoberfläche	glatt	18	16	0	34
	texturiert	36	14	0	50
	PU	0	0	0	0
Gesamt		54	31	1	86

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Kapseln mit "Baker 4" in Bezug auf die Implantatoberfläche

Baker 4	Oberfläche	Grund für Implantation			
		Karzinom	Ästhetisch	Prophylaktisch	Gesamt
Implantatoberfläche	glatt	7	13	0	20
	texturiert	29	7	0	36
	PU	1	1	1	3
Gesamt		37	21	1	59

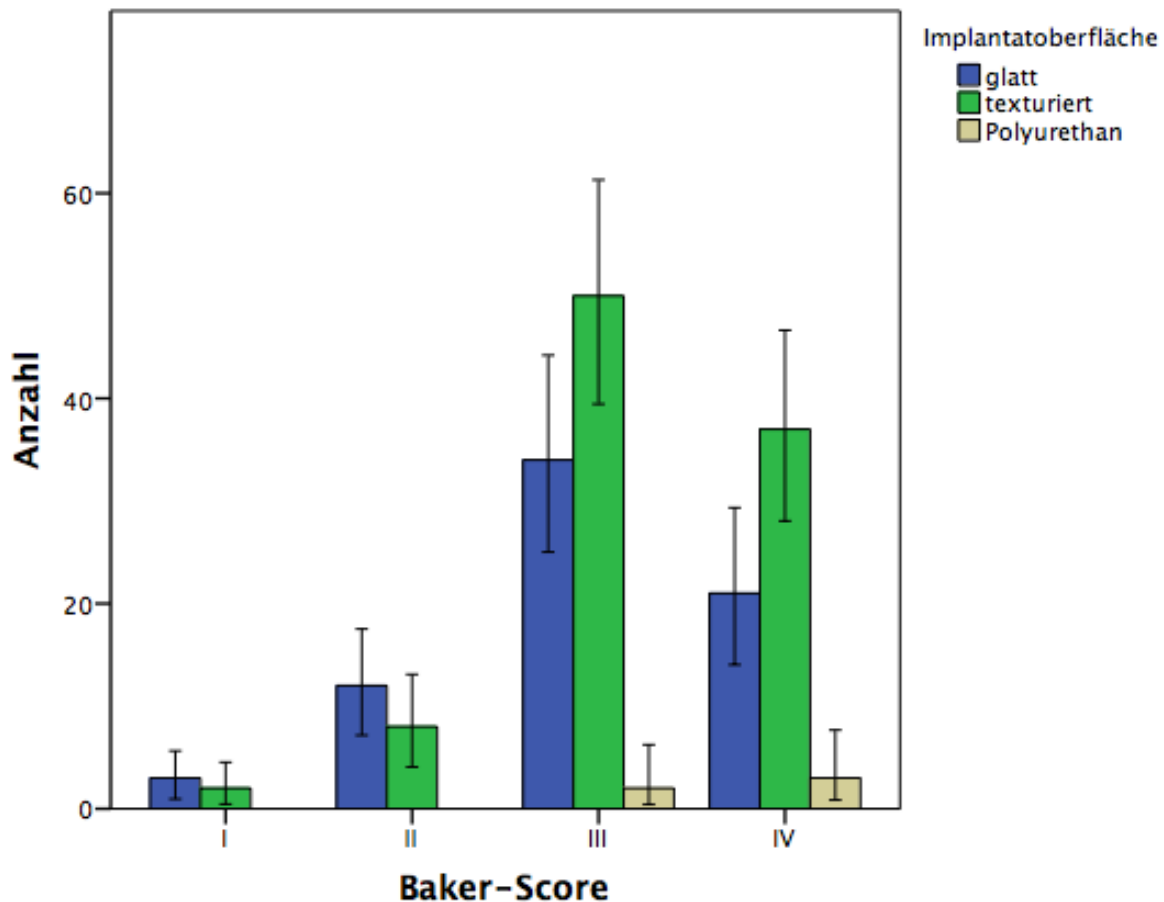


Abbildung 6: Schweregrade (Baker-Score) der Kapselfibrosen in Bezug auf die unterschiedlichen Implantatoberflächen

### 3.2.2. Gründe für die Implantation

Als Gründe für die Einlage eines Brustimplantats wurde in den vorliegenden Fällen vor allem zwischen rekonstruktivem Wiederaufbau nach Mamma-Karzinom (47,56%, n=146) und kosmetischen Augmentationen (48,21%, n= 148) unterschieden. Sieben Fälle (2,28%) lagen vor, in denen sich die Patientinnen aufgrund genetischer Prädisposition für eine prophylaktische Mastektomie entschieden hatten. In sechs Fällen (1,95%) konnte der genaue Grund nicht ermittelt werden. Bei Karzinompatientinnen verweilte das Implantat im Schnitt 4,90 Jahre (SD 5,35, Median 1,14) im Körper. Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Rekonstruktion im Mittel 49,07 Jahre (SD 10,66, Median 50,00) alt. Bei Entnahme des Implantats lag

das durchschnittliche Alter bei 55,24 Jahren (SD 10,66, Median 54,50). Bei Patientinnen, die sich einer kosmetischen Augmentation unterzogen, verweilte das Implantat im Schnitt 11,75 Jahre (SD 9,80, Median 7,81) im Körper. Das mittlere Alter der Patientinnen betrug zum Zeitpunkt der primären Operation im Mittelwert 34,55 Jahre (SD 10,64, Median 33,00). Bei Entnahme des Implantats lag das durchschnittliche Alter bei 47,16 Jahren (SD 11,57, Median 48,00). Aus rekonstruktiven Gründen eingebrachte Implantate zeigten einen signifikant höheren Baker-Wert als bei kosmetischer Indikation ( $p=0,029$ , Mann-Whitney-Test). Die aus ästhetischen Gesichtspunkten eingebrachten Implantate verweilen signifikant länger im Körper der Patientin als im Falle einer Rekonstruktion ( $p<0,0001$ , ANOVA+ Post Hoc Test LSD).

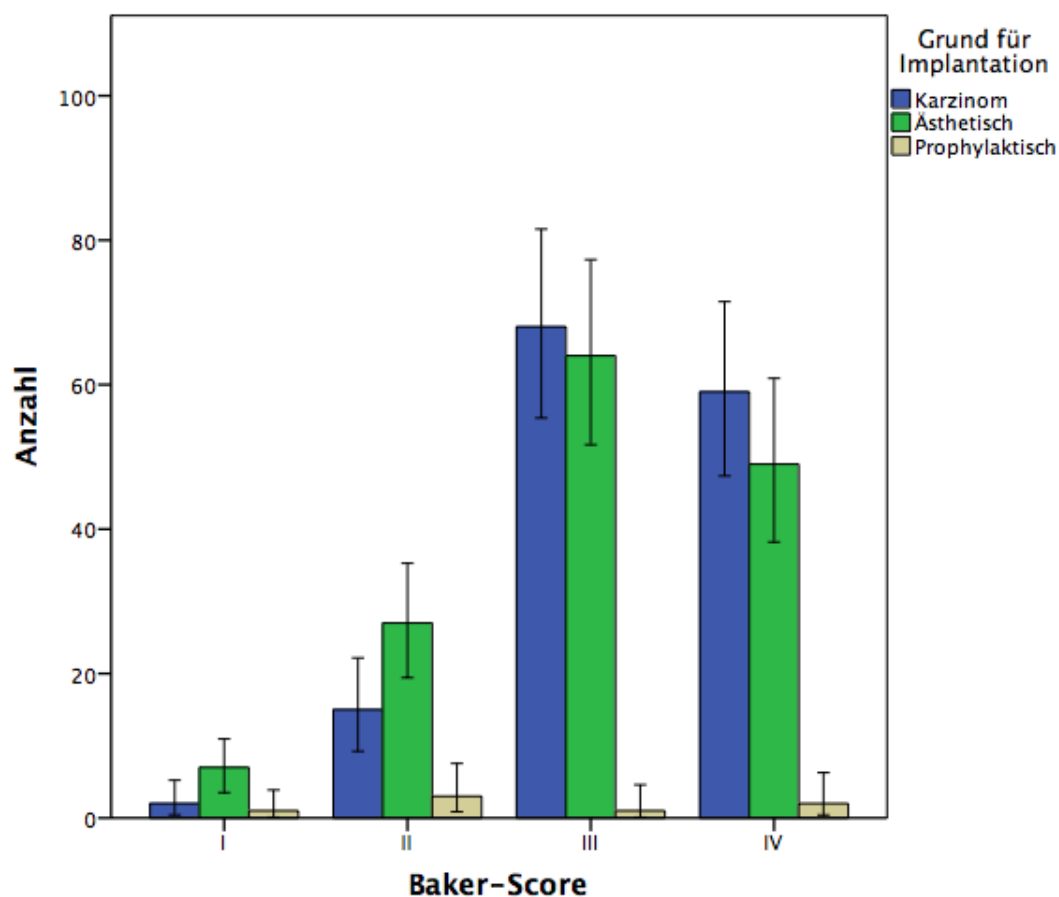


Abbildung 7: Schweregrade (Baker-Score) der Kapselfibrosen in Bezug auf die unterschiedlichen Implantationsgründe

Tabelle 16: Mittelwerte, Standardabweichung und Median des Baker- und Wilflingseder-Score in Bezug auf die unterschiedlichen Implantationsgründe

	Rekonstruktiv			Kosmetisch			Prophylaktisch		
	MW	SD	Median	MW	SD	Median	MW	SD	Median
Baker-Score	3,16	0,80	3,00	3,04	0,79	3,00	2,67	1,21	2,50
Wilflingseder-Score	2,25	0,98	2,00	2,36	0,93	2,00	3	1,095	3,00

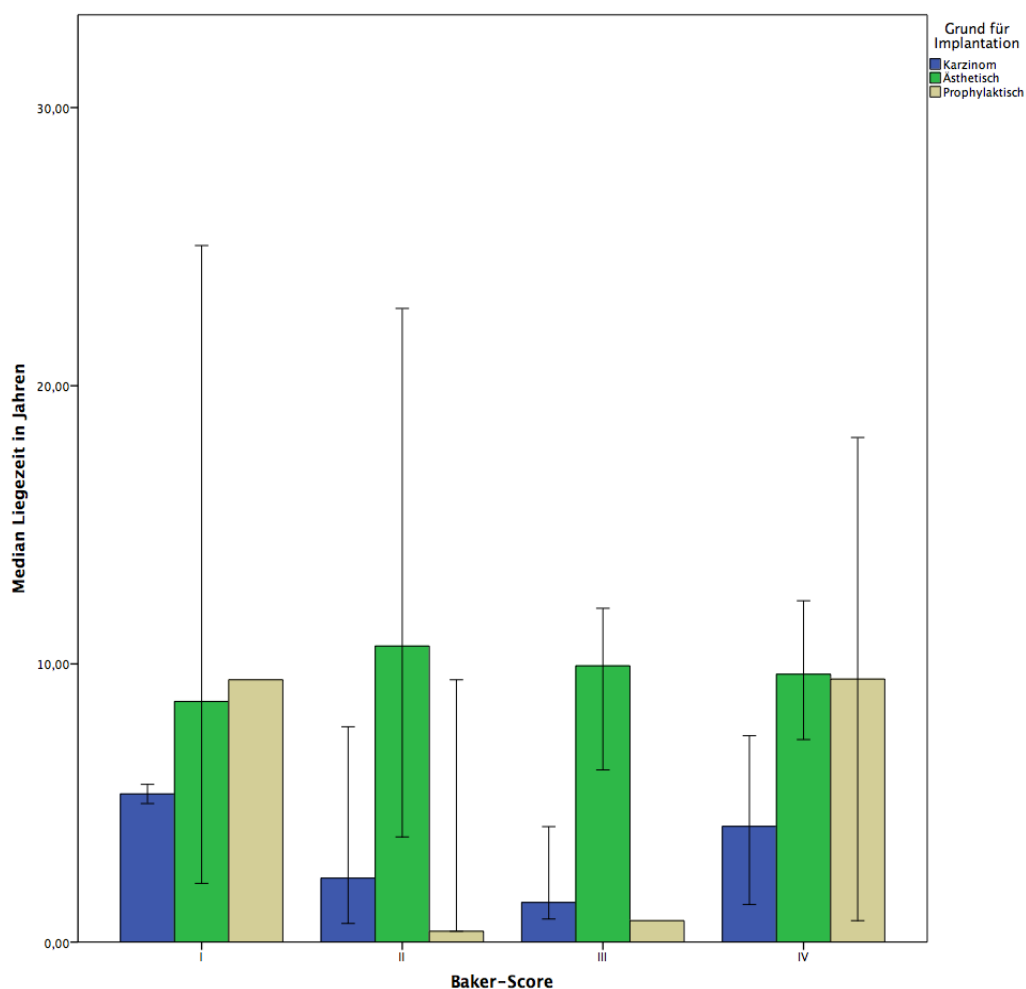


Abbildung 8: Baker-Score bei medianer Liegezeit (Jahre) der Implantate in Bezug auf die Implantationsgründe

### 3.2.3. Implantatfach

Die untersuchten Implantate lagen entweder unter dem Muskel oder subglandulär, d.h. auf dem Muskel. In den meisten Fällen handelte es sich hierbei um den Musculus Pectoralis Major, in vereinzelten Fällen lag jedoch aufgrund rekonstruktiver Verfahren auch ein Muskellappen anderer Muskelgruppen vor. Submuskuläre Implantate hatten im Durchschnitt eine Liegezeit von 5,10 Jahren (SD 5,90, Median 1,80), epipectorale hingegen verweilten mit 12,78 Jahren (SD 9,87, Median 7,90) signifikant ( $p < 0,0001$ , ANOVA+ Post Hoc Test LSD) länger im Körper.

Es konnte keine Korrelation zwischen der Lage der Implantate und dem Baker-Score gefunden werden.

Tabelle 10 zeigt die Verteilung von Baker- und Wilflingseder Score in Bezug auf die Implantatlage.

Tabelle 17: Mittlerer Baker-/Wilflingseder-Score bei submuskulär und subglandulär eingebrachten Implantaten

	submuskulär		subglandulär	
	MW	SD	MW	SD
Baker-Score	3,01	0,73	3,00	0,88
Wilflingseder-Score	2,11	0,73	2,46	1,02

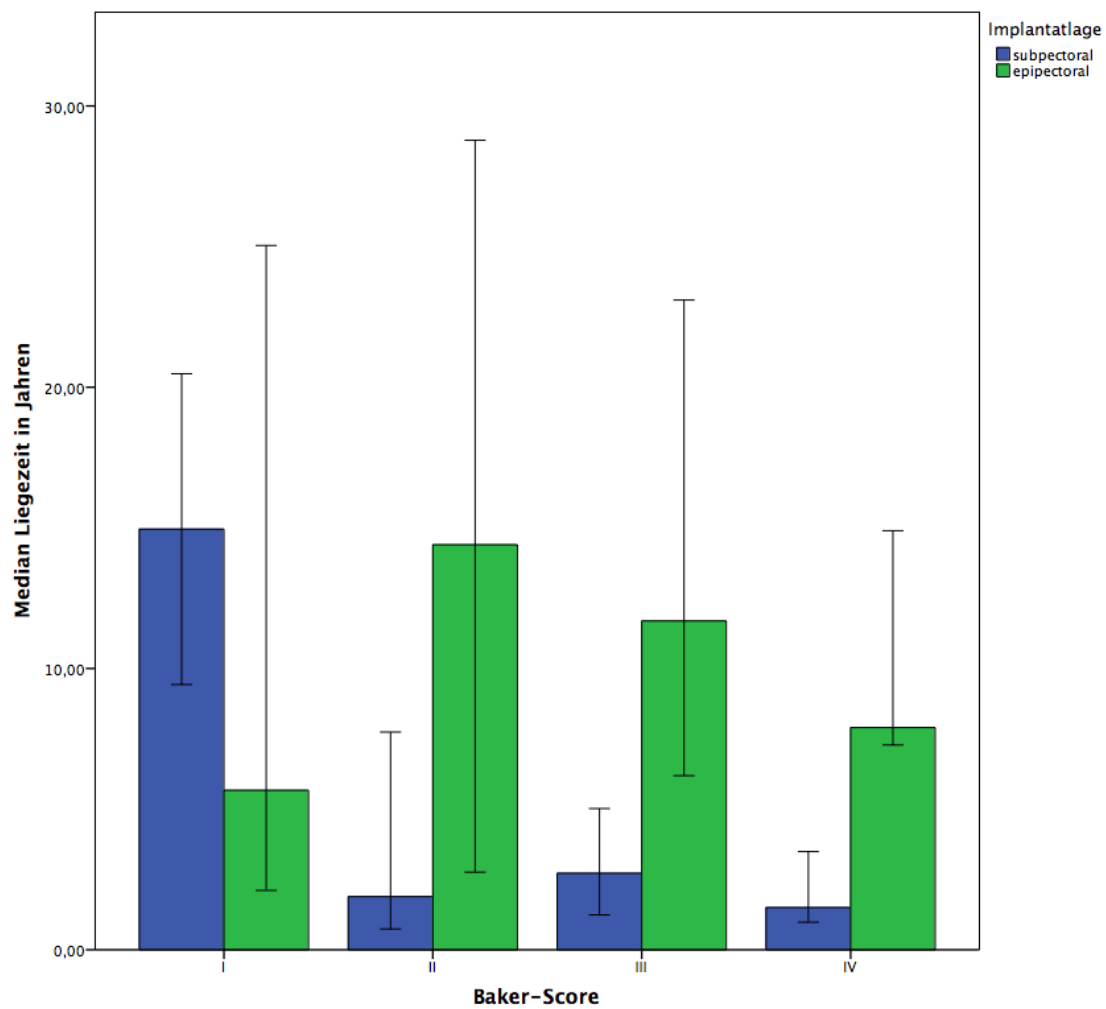


Abbildung 9: Baker-Score bei medianer Liegezeit (Jahre) der Implantate in Bezug auf die Implantatlage

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Implantatpositionen in Bezug auf die unterschiedlichen Gründe für die Implantation

Grund für Implantation		Implantatlage		Keine Angabe	Gesamtsumme
		subpectoral	epipectoral		
Grund für Implantation	Karzinom	92	9	45	146
	Ästhetisch	61	42	45	148
	Prophylaktisch	2	4	1	7
Gesamtsumme		155	55	91	301

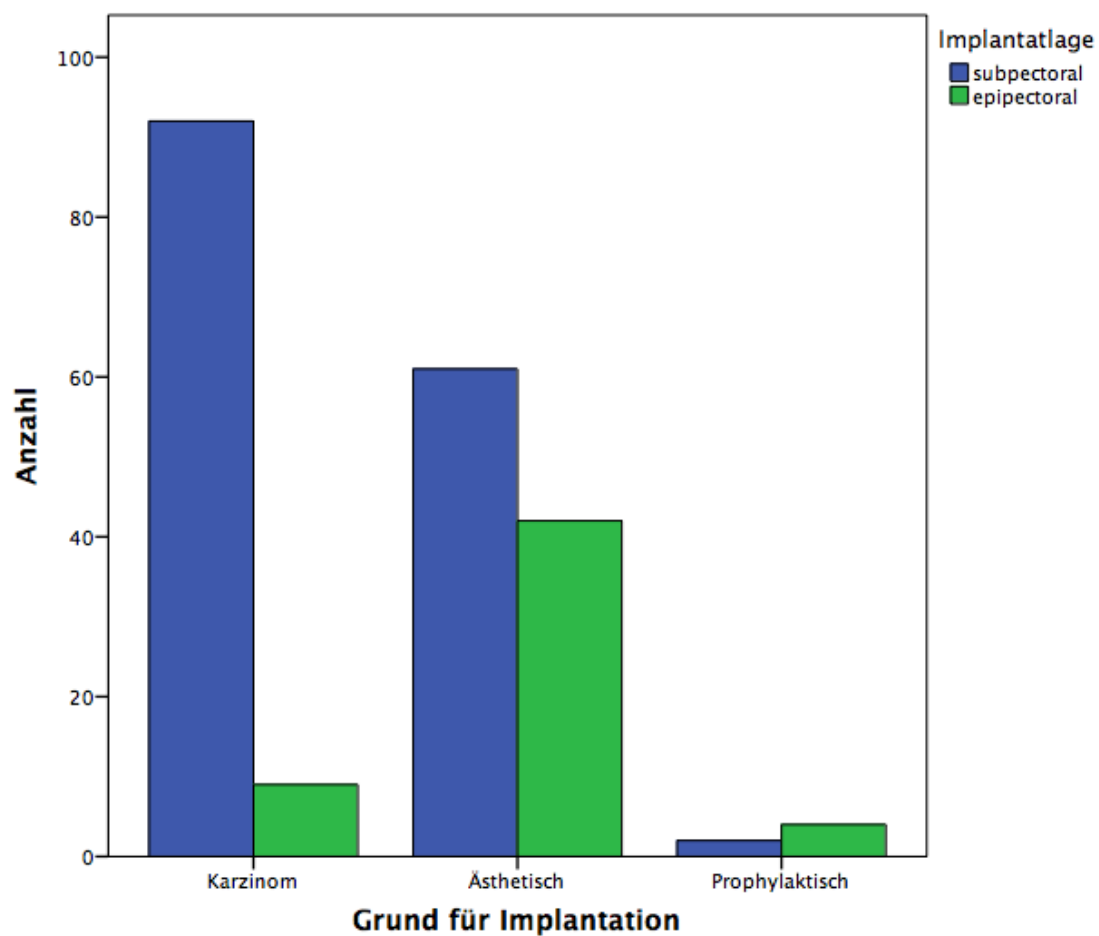


Abbildung 10: Darstellung der Häufigkeitsverteilung von sub- und epipectoral eingebrachten Implantaten in Bezug auf die Implantationsgründe

### 3.2.4. Zugangsweg

Der Zugang zum Operationsgebiet erfolgte bei den untersuchten Implantaten entweder über die Unterbrustfalte, axillär, periareolär oder über den Mastektomie-Zugang. Bei Letzterem zeigte der Baker-Score signifikant höhere Werte im Vergleich zu inframammär eingebrachten Implantaten ( $p=0,004$ , Mann-Whitney-Test). Auch die Verweildauer der Implantate bis zur Explantation war bei inframammären Implantaten im Gegensatz zum Zugangsweg „Mastektomienarbe“ signifikant höher ( $p<0,0001$ , ANOVA+ Post Hoc Test LSD).

Tabelle 19: Mittelwert und Standardabweichung der Werte des Baker- und Wilflingseder-Score in Bezug auf den Zugangsweg

	inframammär		Mastektomienarbe	
	MW	SD	MW	SD
Baker-Score	2,91	0,81	3,13	0,79
Wilflingseder-Score	2,27	0,89	2,40	1,05

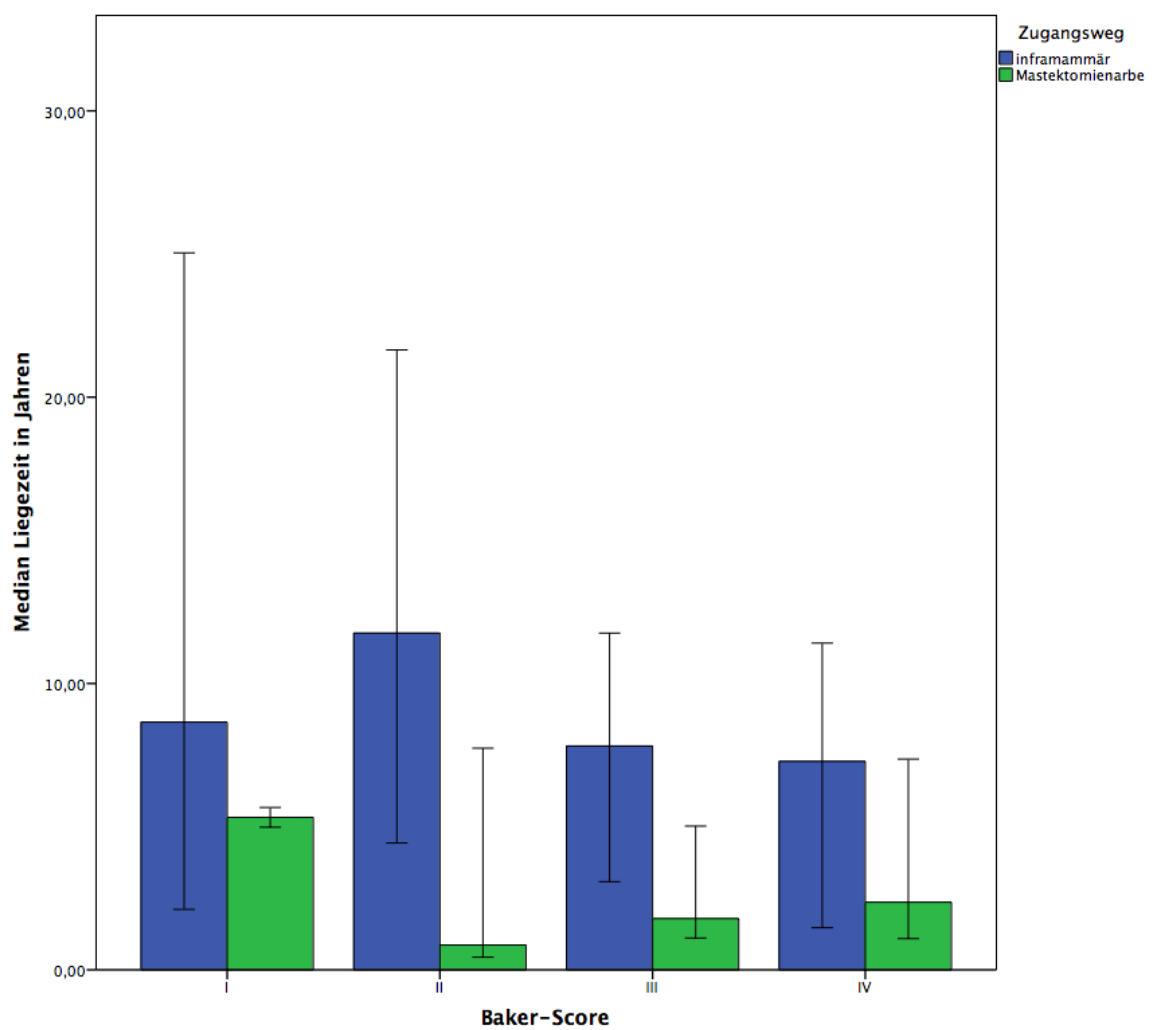


Abbildung 11: Baker-Score bei medianer Liegezeit (Jahre) der Implantate in Bezug auf den Zugangsweg



### 3.2.5. Implantatfüllung

Den untersuchten Kapseln lagen größtenteils Implantate mit Silikon (Silikon n=209) und Kochsalzfüllung (Expander n=79, reine Kochsalzfüllung n=5) zu Grunde. Die Silikonfüllung der Implantate (n=7) des Herstellers Poly Implant Prothèse (PIP) wurden jedoch als eigene Füllung angesehen. Zwischen den Füllungen der Implantate untereinander konnte hinsichtlich des Baker- und Wilflingseder-Scores kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die Verweildauer der Silikonimplantate war jedoch signifikant höher als die der Expander ( $p < 0,0001$ , ANOVA+ Post Hoc Test LSD).

### 3.3. Allgemeine histologische Ergebnisse der Kapselfibrose

Das zelluläre Erscheinungsbild variierte stark zwischen den untersuchten Kapselpräparaten. Zahlreiche Kapseln wiesen ein faserreiches, aber äußerst gefäßarmes Gewebe auf. Andere wiederum zeigten ausgeprägte Entzündungs- und Fremdkörperreaktionen mit deutlicher Neovaskularisierung.

Tabelle 20: Direkt ausgezählte Korrelate im histologischen Bild

Direkt ausgezählte kapsuläre Bestandteile					
	N (untersuchte Kapseln)	MIN	MAX	MW	SD
Silikon/amorphes Material	307	0	131	7,05	15,14
Vakuolen	307	0	524	21,69	51,18
Granulom	307	0	9	0,61	1,46
Mehrkernige Riesenzellen	307	0	86	5,75	10,57
Kapillaren	307	0	71	15,72	11,29

Bei der Auswertung der Gradeinteilung nach Baker und Wilflingseder zeigte sich sowohl eine positive Korrelation zwischen der Liegezeit und dem Baker-Score ( $p=0,002$ , ANOVA) als auch zwischen Liegezeit und dem Wilflingseder-Score ( $p=0,004$ , ANOVA).

Es zeigt sich eine positive Korrelation (Einfaktorielle ANOVA) zwischen der Liegedauer der Implantate mit der Anzahl der Silikonpartikel ( $p<0,001$ ), mit der Anzahl der Vakuolen ( $p<0,0001$ ) und mit der Anzahl der mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen ( $p<0,0001$ ) im histologischen Bild (siehe auch Abb.12-14).

Des Weiteren besteht eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der freien Silikonpartikel und der Anzahl der Vakuolen ( $p<0,0001$ , Spearman-Rank). Die Anzahl dieser Partikel korreliert sowohl mit der Anzahl der gefundenen mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen ( $p<0,0001$ , Spearman Rank) als auch mit der Menge der Schaumzellen ( $p<0,0001$ , Spearman-Rank).

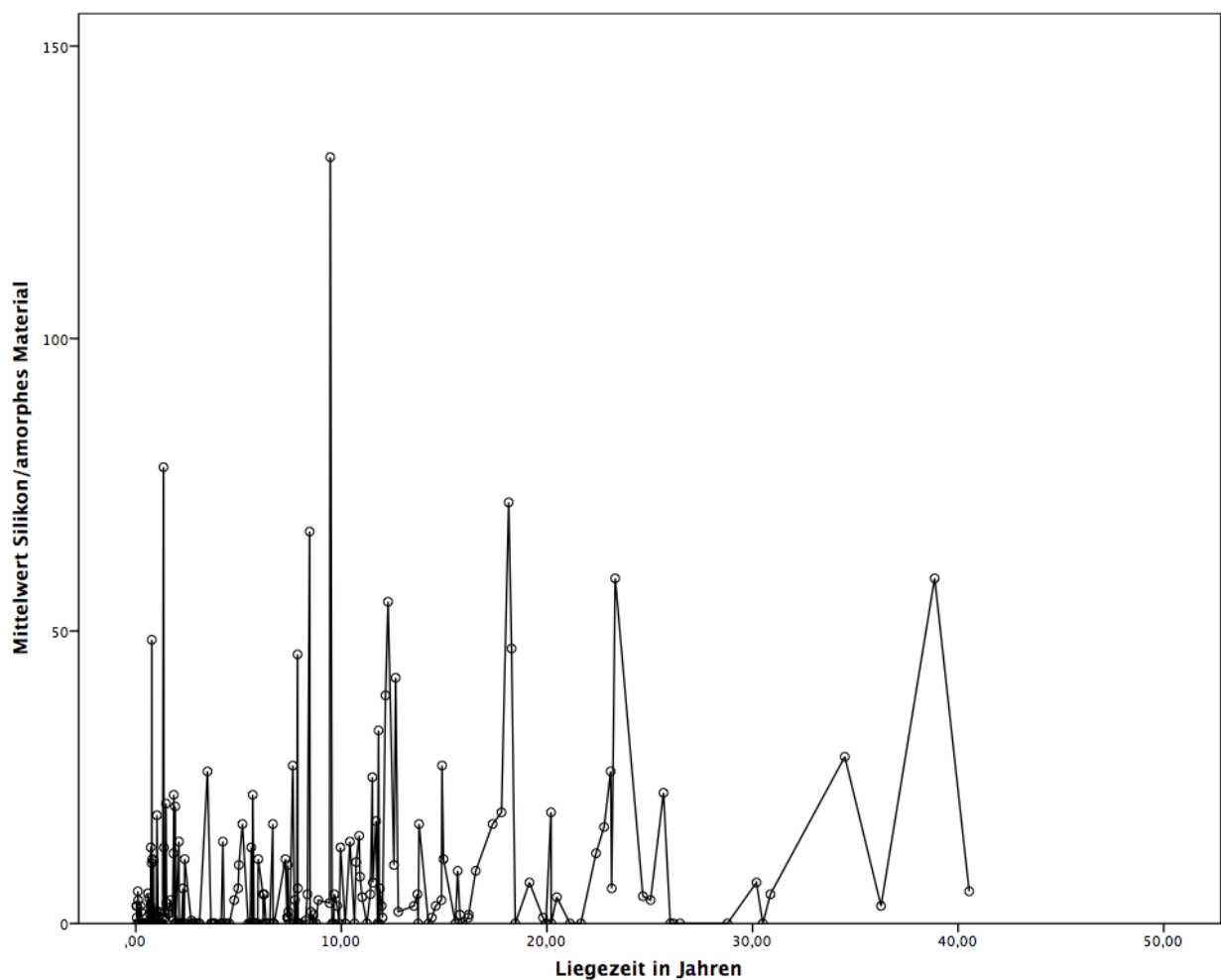


Abbildung 12: Mittlere Anzahl der Silikonpartikel im histologischen Bild im zeitlichen Verlauf (Jahre)

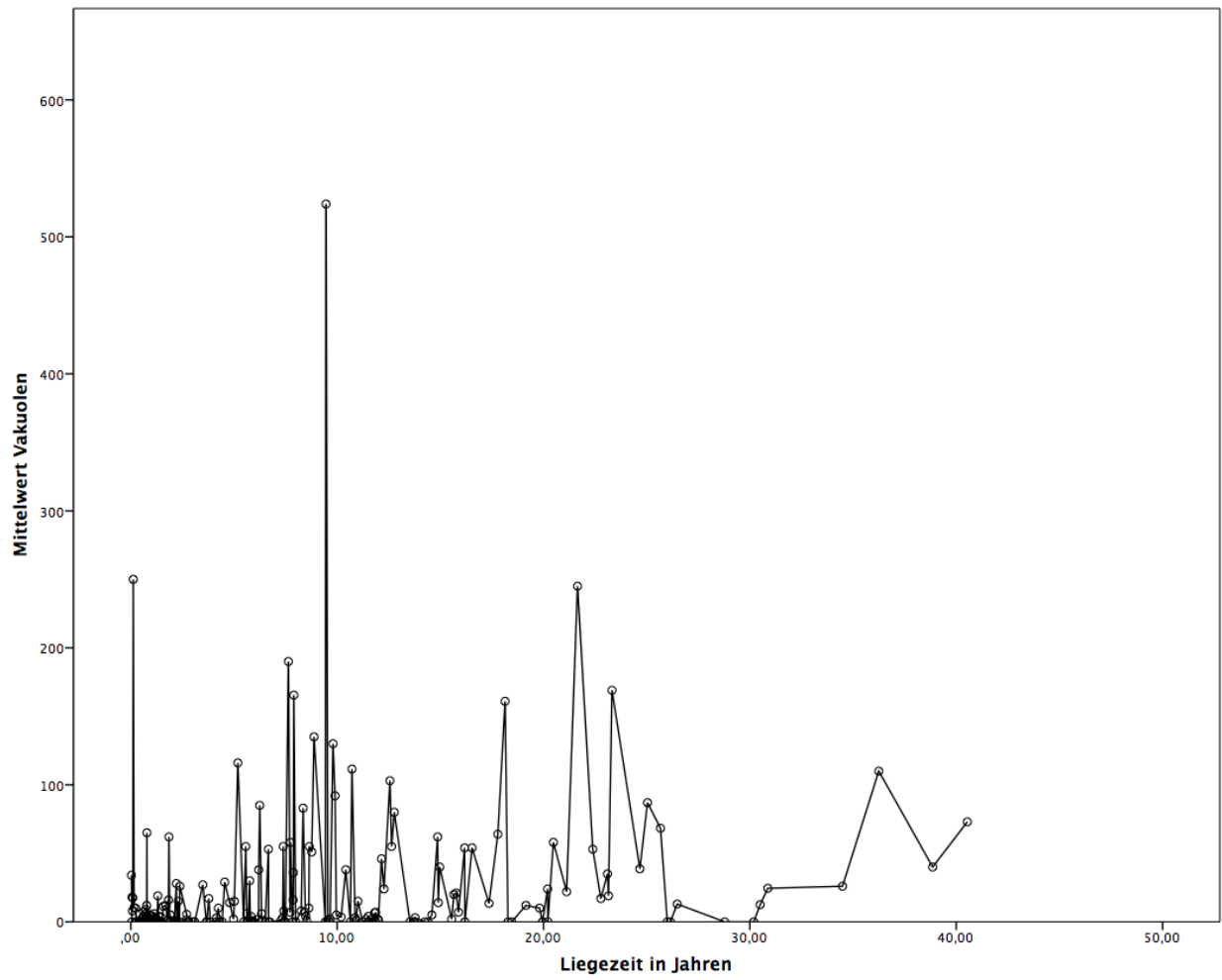


Abbildung 13: Mittlere Anzahl der Vakuolen im histologischen Bild im zeitlichen Verlauf (Jahre)

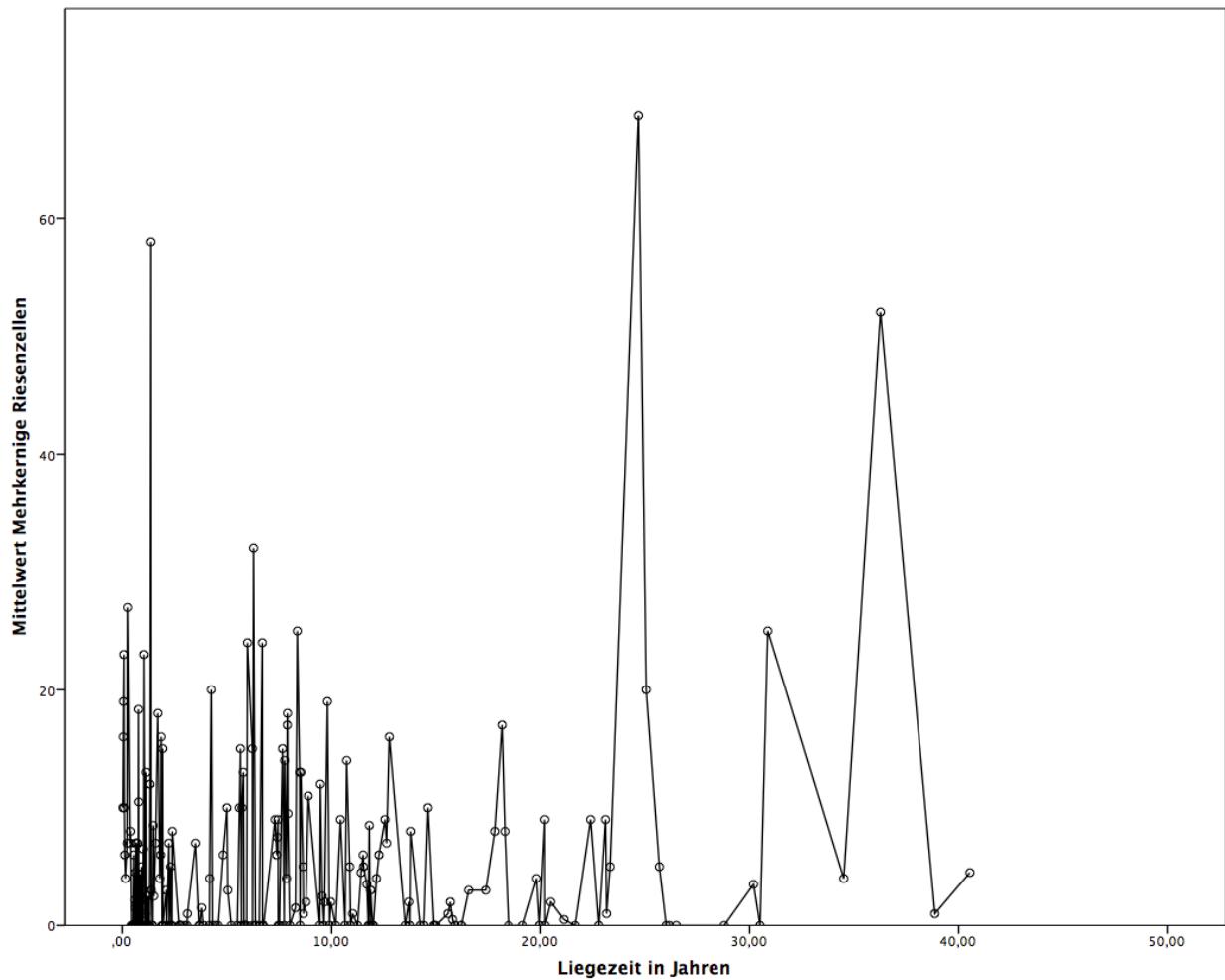


Abbildung 14: Mittlere Anzahl der Mehrkernigen Riesenzellen im histologischen Bild im zeitlichen Verlauf (Jahre)

Beim statistischen Vergleich der nach Wilflingseder et al. klassifizierten Befunde und den klinisch nach Baker befundeten Kapselfibrosen, zeigte sich eine Signifikanz zwischen den beiden Systemen ( $p < 0,001$ , Spearman Rank).

### 3.3.1. Auswirkungen der Implantatoberfläche

Untersucht wurden glatte, texturierte und Polyurethan-beschichtete Implantate und deren Auswirkungen auf das histopathologische Bild und die zelluläre Reaktion. Hier zeigt sich ein signifikant höheres Vorkommen von freiem Silikon innerhalb der Kapsel bei PU-beschichteten Implantaten im Gegensatz zu glatten ( $p=0,003$ , Kruskal-Wallis-Test) und texturierten ( $p=0,009$ , Kruskal-Wallis-Test) Implantaten. Passend dazu

zeigt sich hierbei auch eine verstärkte Fremdkörperreaktion. Die Anzahl der mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen ist bei PU-Implantaten sowohl im Vergleich zu glatten ( $p=0,005$ , Kruskal-Wallis-Test) und zu texturierten Implantaten ( $p=0,017$ , Kruskal-Wallis-Test) ebenfalls signifikant erhöht. Im Gegensatz zu texturierten Implantaten zeigen Kapseln PU-beschichteter Implantate deutlich mehr Vakuolen ( $p=0,042$ , Kruskal-Wallis-Test). Die Kapseln um texturierten Brustimplantate weisen häufiger eine pseudosynoviale Schicht auf als glatte und PU-beschichtete Implantate ( $p=0,006$ , Pearson-Chi-Quadrat). Nicht nur die Ausprägung der Fremdkörperreaktion zeigte Auffälligkeiten zwischen PU-beschichteten und glatten Implantaten, auch die Anzahl der Lymphozyten war bei Polyurethanimplantaten deutlich erhöht ( $p=0,028$ , Kruskal-Wallis-Test).

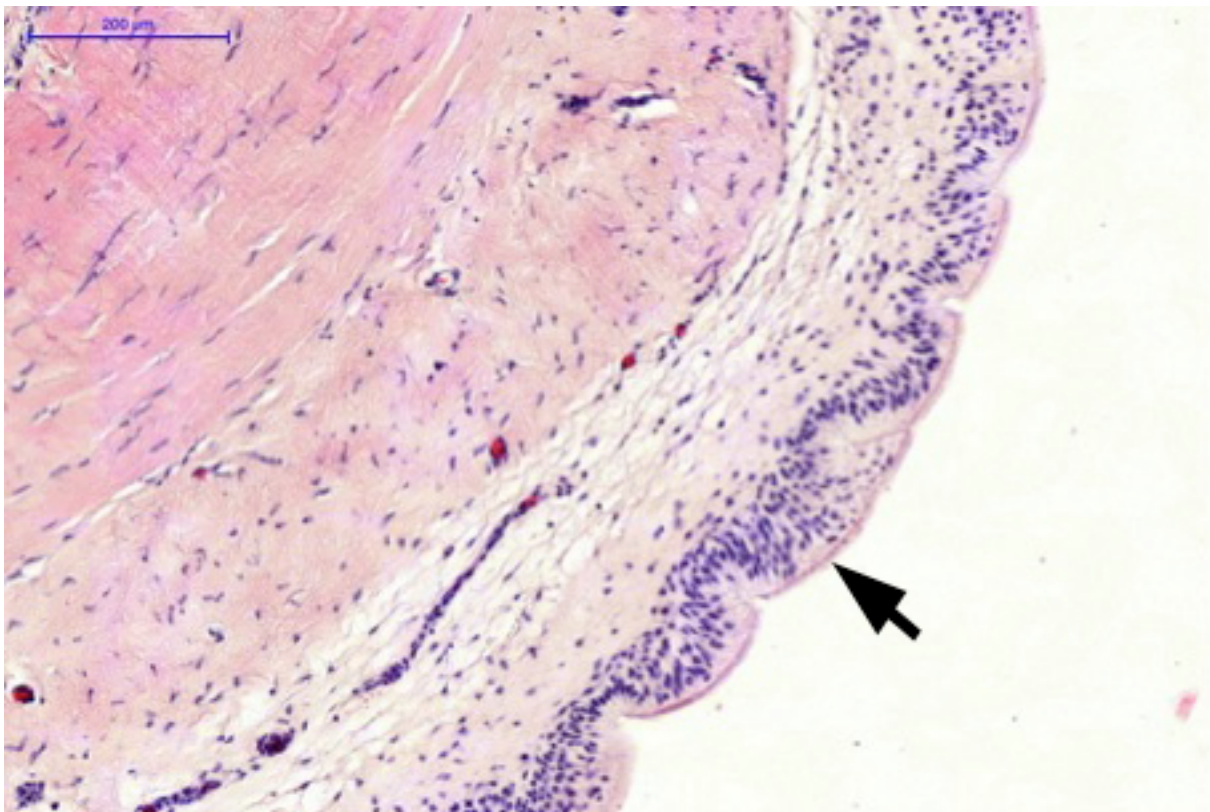


Abbildung 15: Synoviale Metaplasie (Pfeil) in einer Kapsel um ein inframammär eingebrachtes, texturiertes Silikonimplantat bei kosmetischer Augmentation . Als Grund für die Entnahme nach einem Jahr wurden Schmerzen angegeben. (Quelle Foto: Simon Müller, Präparat mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie, Universität Regensburg)

In Bezug auf das Vorkommen von Kapillaren und Granulomen konnten keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge gefunden werden. Der Faserverlauf zeigte bei den verschiedenen Oberflächen keine eindeutige statistische Tendenz.

### 3.3.2. Der Implantationsgrund als Einflussfaktor

Nach prophylaktischer Mastektomie eingebrachte Implantate (n= 7) wiesen in ihren Kapseln eine deutlich höher Zahl an Granulomen auf als kosmetisch augmentierte Brüste (n=148, p=0,001, Kruskal-Wallis-Test) und mehr als bei rekonstruierten Brüsten nach Mammakarzinom (n=146, p=0,007, Kruskal-Wallis-Test). Zwischen kosmetischer Augmentation und mastektomiebedingter Rekonstruktion konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Hinsichtlich Entzündungsreaktion und synovialer Metaplasie (p=0,58) konnte zwischen den einzelnen Implantationsindikationen keine signifikante Tendenz entdeckt werden. Auch der Faserverlauf in den histologischen Präparaten zeigte keine Auffälligkeiten bei rekonstruktiven, prophylaktischen und kosmetischen Augmentationen.

Tabelle 21: Direkt ausgezählte Korrelate im histologischen Bild bei Patientinnen nach Rekonstruktion (n=146) und nach kosmetischer Augmentation (n=148) mit Mittelwert, Standardabweichung und Median

	Karzinom				Ästhetisch			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
Silikon/ amorphes Material	146	6,42	15,28	0	148	7,42	14,61	1,00
Vakuolen	146	17,46	54,59	1,00	148	25,23	47,86	3,00
Granulom	146	0,73	1,65	0	148	0,41	1,16	0
Mehrkernige Riesenzellen	146	5,63	9,07	1,50	148	5,52	11,92	1,00
Kapillaren	146	16,18	11,05	14,00	148	15,45	11,91	15,00

Tabelle 22: Direkt ausgezählte Korrelate im histologischen Bild bei Patientinnen nach Rekonstruktion (n=146) und bei prophylaktischer Mastektomie (n=7) mit Mittelwert, Standardabweichung und Median

	Karzinom				Prophylaktisch			
	n	MW	SD	Median	n	MW	SD	Median
Silikon/ amorphes Material	146	6,42	15,28	0	7	15,71	26,06	4,00
Vakuolen	146	17,46	54,59	1,00	7	28,43	59,18	2,00
Granulom	146	0,73	1,65	0	7	0,73	1,65	0
Mehrkernige Riesenzellen	146	5,63	9,07	1,50	7	12,57	11,84	11,00
Kapillaren	146	16,18	11,05	14,00	7	12,86	4,06	13,00



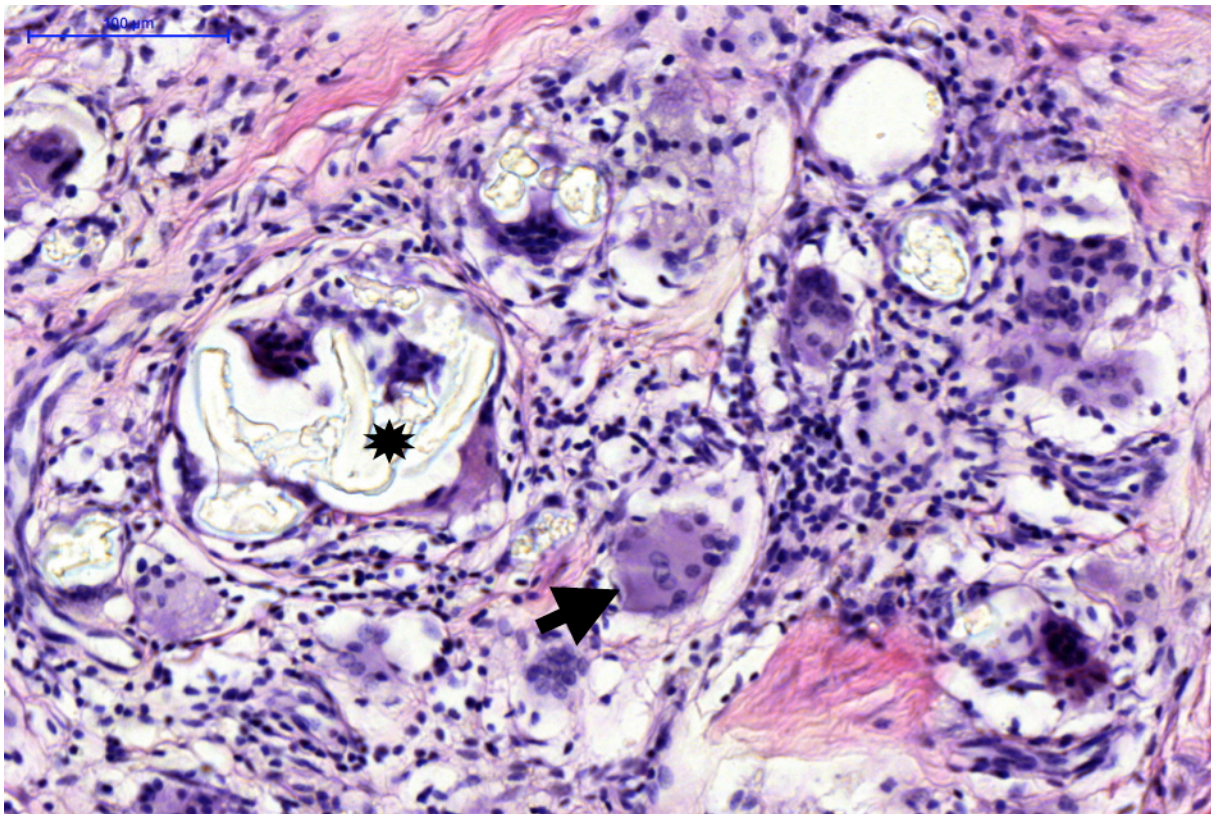


Abbildung 16: Fremdkörperreaktion mit zahlreichen Fremdkörperriesenzellen (Pfeil), Granulomen und lymphozytären Entzündungsinfiltrat um freie Silikonpartikel (Stern) angeordnet. Zustand nach radikaler Mastektomie und Rekonstruktion mit einem glatten, runden, submuskulär eingebrachten Silikonimplantat. Entnahme aufgrund einer Kapselfibrose Grad 4 nach Baker ein Jahr nach Implantation. (Quelle Foto: Simon Müller, Präparat mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie, Universität Regensburg)

### 3.3.3. Die Positionierung und der Zugangsweg

Bei der Positionierung des Implantats auf dem Muskel (subglandulär) zeigt im histopathologischen Bild deutlich weniger freies Silikon ( $p=0,001$ , Kruskal-Wallis-Test) als bei Brustimplantaten, welche unter dem Muskel platziert wurden. Eine pseudosynoviale Schicht hingegen zeigte sich bei submuskulär eingebrachten Implantaten häufiger ( $p=0,044$ , Pearson-Chi-Quadrat).

Bei Kapseln von Implantaten, die über die Unterbrustfalte eingebracht worden sind, wurden im Vergleich zum Zugangsweg über die Mastektomienarbe deutlich weniger mehrkernige Fremdkörperriesenzellen gefunden ( $p=0,028$ , Kruskal-Wallis-Test). Bei anderen Zellen der Fremdkörper- und Entzündungsreaktion konnten keine

signifikanten Unterschiede eruiert werden. Auch die Entstehung der synovialen Metaplasie scheint in keinem statistischen Zusammenhang mit dem Zugangsweg zu stehen.

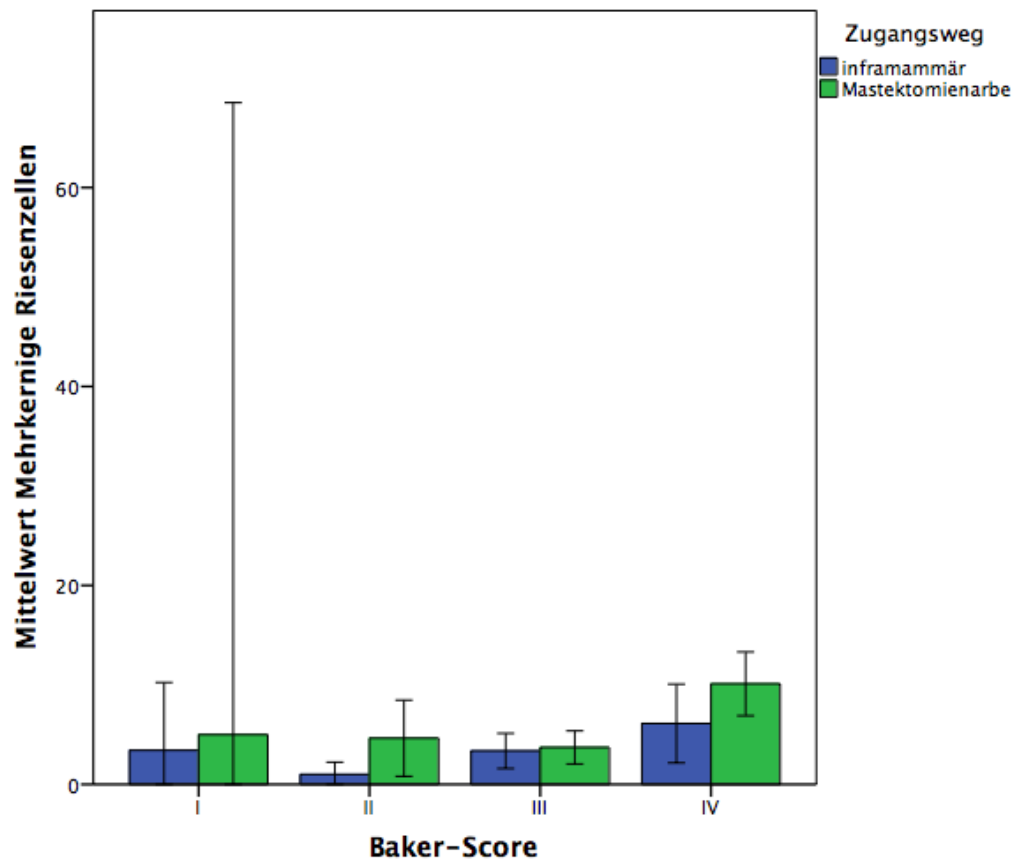


Abbildung 17: Die mittlere Anzahl der mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen bezogen auf den Zugangsweg

### 3.3.4. Die Auswirkung der Implantatart- und füllung auf das Gewebe

Vergleicht man die verschiedenen untersuchten Implantatfüllungen „Silikon“, „Kochsalz“, „Expanderfüllung“ und „PIP-Silikon“ miteinander, so zeigt sich eine klare Tendenz, dass Expander zu einer geringeren Fremdkörperreaktion führen. Mit Kochsalz befüllte Gewebexpander zeigen ein signifikant ( $p < 0,0001$ , Kruskal-Wallis-Test) geringeres Vorkommen von freiem Silikon im Gegensatz zu Silikonimplantaten. Die Anzahl der Vakuolen innerhalb der Kapsel ist bei diesen ebenfalls deutlich geringer ( $p < 0,0001$ , Kruskal-Wallis-Test).



Bei Expandern treten im Gegensatz zu Silikonimplantaten zudem weniger Schaumzellmakrophagen innerhalb der Kapsel auf ( $p=0,006$ , Kruskal-Wallis-Test).

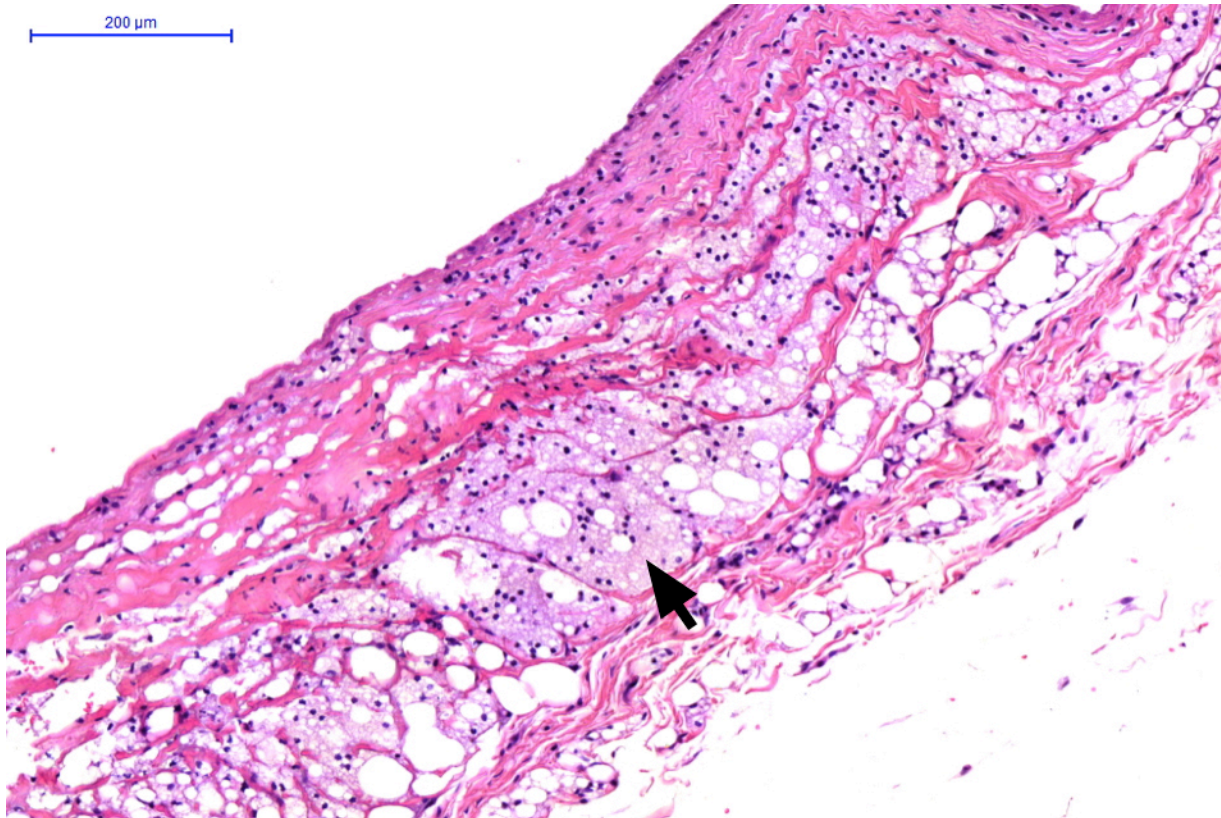


Abbildung 18: Schaumzellmakrophagen (Pfeil), (Quelle Foto: Simon Müller, Präparat mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie, Universität Regensburg)

## 4. Diskussion

### 4.1. Allgemeines

Die Kapselfibrose stellt nach wie vor die Hauptkomplikation und den Hauptgrund für eine operative Revision, sowohl nach rekonstruktiver als auch nach kosmetischer Augmentation dar. In einer Studie von Gabriel et al. traten bei insgesamt 23,8% der 749 untersuchten Frauen Komplikationen auf. Die Häufigste war dabei die Kapselfibrose, gefolgt von Implantatrupturen, Hämatomen und Wundinfektionen <sup>23</sup>. Henriksen et al. wertete die Daten von 2277 Frauen nach kosmetischer Brustaugmentation aus, bei welchen es in 12% der Fälle zu Komplikationen kam. Der häufigste Revisionsgrund war hier die Dislokation des Implantats (38%), gefolgt von dritt- bis viertgradigen Kapselfibrosen in 16% der Fälle <sup>35</sup>.

Die Gründe, die zu einer Kapselfibrose führen können sind vielfältig. Zum einen scheinen die Materialeigenschaften wie die Oberfläche und die Füllung des Implantats eine wichtige Rolle zu spielen. Der Zugangsweg und die Positionierung des Implantats müssen ebenso als Einflussfaktoren diskutiert werden.

Die texturierte Oberfläche von Implantaten wurde von vielen Autoren als begünstigender Faktor hinsichtlich der Entstehung einer Kapselfibrose beschrieben, der diese verhindern bzw. verzögern soll <sup>29,48,66</sup>. Diese Annahme wurde inzwischen von zahlreichen Autoren in Frage gestellt. Sie vermuten, dass die Entstehung der Fibrose durch eine raue Oberfläche verzögert, aber nicht verhindert wird, die Rate bei Langzeitbeobachtungen unterscheidet sich letztendlich nicht von derjenigen glatter Implantate <sup>30,31</sup>. Poepl et al. fanden keinen Hinweis darauf, dass es hinsichtlich der Entzündungsreaktion im histologischen Bild einen Unterschied zwischen glatter und texturierter Oberfläche gibt <sup>47</sup>. Bei der Auswertung unserer histologischen Erhebungen bestätigten sich diese Resultate, denn es fanden sich ebenfalls keine statistischen Auffälligkeiten zwischen glatten und texturierten Implantaten, weder hinsichtlich der Entzündungs- noch der Fremdkörperreaktion.

Die meist subklinisch verlaufenden, chronischen Entzündungsreaktionen kommen auch für eine vermehrte Fibrosierung in Betracht <sup>7,18,21,46,58</sup>. Inwiefern die Füllung der Implantate eine Rolle bei der Entstehung der Kapselfibrose spielt, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nur schwer beurteilen. In unserer Studie wurden vor allem reine Silikonimplantate und mit Kochsalzlösung befüllte Gewebeexpander

miteinander verglichen. Dabei zeigten Expander eine signifikant geringere Fremdkörperreaktion im mikroskopischen Bild. So war die Anzahl der Fremdkörperriesenzellen, der Vakuolen und der Schaumzellen im Gegensatz zu Silikonimplantaten deutlich niedriger als bei Implantaten mit reiner Silikonfüllung. Die möglichen Gründe hierfür und der Zusammenhang mit der Liegedauer der Implantate soll in 4.2 diskutiert werden. Die Untersuchung der vorliegenden Kapseln von reinen Kochsalz-Implantaten und von Implantaten mit einer Silikonfüllung von PIP zeigten aufgrund der geringen Fallzahl keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Bei den Kapseln von PIP-Implantaten konnte eine Tendenz für schwere Fremdkörperreaktionen mit hoher Entzündungskomponente gesehen werden. Zahlreiche Studien und Fallberichte zu Komplikationen durch Implantate des Herstellers Poly Implant Prothese (PIP) belegen eine hohe Rupturrate mit deutlichem Silikonaustritt in das umliegende Gewebe mit folgender Fremdkörperreaktion<sup>14,17,45</sup>.

Wenn es um die Entstehung von Kapselfibrosen geht, wird der Lage des Implantats ein großer Stellenwert beigemessen. Die meisten Autoren sind sich hierbei einig, dass die Rate der Fibrosen bei einer submuskulären bzw. subpektoralen Positionierung geringer ist als bei subglandulär bzw. epipektoral eingebrachten Implantaten<sup>49,55,58</sup>. Unsere Ergebnisse unterstreichen diese Resultate und zeigen ebenfalls eine signifikante Tendenz für eine verstärkte Fremdkörperreaktion im Sinne von vermehrt auftretenden mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen bei subglandulären Implantaten.

Für die klinische Einteilung und Beurteilung der Kapselfibrose hat sich der Baker-Score durchgesetzt. Für die histopathologische Beurteilung der Kapselfibrose zeigt das Klassifikationssystem nach Wilflingseder et al. eine gute Vereinbarkeit mit der Baker-Klassifikation. Prantl et al. konnten 2006 bereits eine statistische Vergleichbarkeit der beiden Systeme belegen<sup>51</sup>. Die Auswertung unserer Ergebnisse ergab ebenfalls eine positive Korrelation zwischen den erhobenen Werten auf der Baker-Skala (n=303) und den Werten auf der Wilflingseder-Skala (n=173), so dass man von einer guten Vereinbarkeit der beiden Systeme sprechen kann. Nichtsdestotrotz kann der von Wilflingseder et al. etablierte Score aus dem Jahre 1974 nicht mehr als zeitgemäß angesehen werden, da er neue histologische und immunhistochemische Erkenntnisse außer Acht lässt<sup>6</sup>.

Die gefundenen Schaumzellen korrelieren in unserer Studie in demselben Maße mit dem Klassifikationssystem nach Wilflingseder, wie die per definitionem bei einem Wilflingseder-Score von III bzw. IV vorkommenden mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen. Aufgrund der Tatsache, dass die Schaumzellen tendenziell häufiger und in größerer Anzahl bei schwerwiegenden Kapselfibrosen auftreten, sollte über die Einbeziehung dieser Zellen in den Score diskutiert werden und wird daher anhand der Analyse dieser Studie von uns als neuartiges Kriterium für histopathologische Begutachtungen empfohlen.

Neben Schaumzellen wurden Vakuolen, freie Silikonpartikel und Plasmazellen in die Auswertung und in die Beurteilung der Kapselfibrose mit aufgenommen. Bei der Korrelation mit dem Wilflingseder- und dem Baker-Score zeigten sich hierbei hochsignifikante Auffälligkeiten.

Die gefundenen Vakuolen waren stellenweise mit deutlich erkennbarem Fremdmaterial gefüllt, bei dem man davon ausgehen muss, dass es sich dabei um Silikonpartikel handelt.

Bei der Anzahl der Vakuolen und der Silikonpartikel zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Schweregraden, sowohl beim Baker- als auch beim Wilflingseder-Score. Diese Beobachtungen stützten die These, dass das Silikon ein entscheidender Faktor ist, der zur Immunantwort bzw. zur Fremdkörperreaktion und somit zur Fibrosierung führt und unterstützt die Aussage von Prantl et al. dass der Gehalt an Silikon mit der Ausprägung der Kapselfibrose korreliert <sup>40,51</sup>. Dieselbe Studie zeigte, dass ein erhöhter Silikongehalt mit einer vermehrten Entzündungsreaktion einhergeht <sup>51</sup>. Das Vorhandensein von Lymphozyten und Plasmazellen spielt beim Vorgang der Fibrosierung eine große Rolle <sup>5</sup>. So zeigten sich bei uns sowohl bei hohen Baker- als auch bei hohen Wilflingseder-Werten eine hohe Anzahl an Lymphozyten und Plasmazellen. Außerdem korrelierte die Anzahl des Silikons mit derjenigen von Fremdkörperriesenzellen, Vakuolen und Schaumzellen.

Die Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Silikon, insbesondere freies Silikon im Gewebe ein ausschlaggebender Faktor für die Entstehung und Verschlimmerung einer Kapselfibrose ist. Industrie und Forschung haben in den letzten Jahren viel dahingehend erreicht, das Silikon-Bleeding zu vermindern und durch spezielle Beschichtungen die Wirkung des Silikons auf das Gewebe zu minimieren. Trotzdem

sollten weitere Studien angestrebt werden, die im Speziellen die Auswirkungen des Silikons auf molekularer Ebene beleuchten.

Aktuelle Arbeiten und eine Veröffentlichung der US-Food and Drug Administration (FDA) zum Thema Langzeitfolgen der Brustimplantate beschreiben seltene Fälle von Anaplastischen Großzelllymphomen (ALCL), die von Silikonimplantaten ausgelöst wurden <sup>33</sup>. Diese Erkrankung im Zusammenhang mit Brustimplantaten stellt mit bisher 39 bis 44 gut beschriebenen Fällen weltweit eine Rarität dar <sup>60</sup>. Bei einer Analyse von periprothetischen Flüssigkeitsansammlungen, die in der Datenbank des „PathWest Laboratory“ in einem Zeitraum von 2003 bis 2013 dokumentiert wurden, konnten insgesamt vier Fälle von ALCL gefunden werden. Alle beschriebenen Zytologien enthielten hochgradig atypische Lymphozyten zusammen mit sog. „Hallmarkzellen“. Die Hallmarkzellen stellten sich als große Lymphozyten mit hufeisen- bzw. nierenförmigen, exzentrisch gelegenen Kernen dar. In drei der vier Fälle konnte das Lymphom in dem entnommenen Kapselgewebe nachgewiesen werden. In allen Fällen beschränkte sich der Nachweis der Atypien auf das Kapselgewebe oder das Serom innerhalb der Kapsel. <sup>11</sup>. George et al. beschreiben den Fall einer Patientin, die sich acht Jahre zuvor einer einseitigen Brustrekonstruktion mit einem texturierten Implantat unterzogen hatte. Aufgrund einer seit 4-5 Monaten bestehenden Vergrößerung und Verhärtung der rechten Brust wurde die Patientin einer Kapsulotomie unterzogen und die Kapsel histopathologisch aufgearbeitet. Dabei fand sich bereits in der HE-Färbung eine dichte Fibrose mit großen atypischen Zellen an der Kapseloberfläche <sup>25</sup>. Bei keiner der von uns untersuchten Kapseln fanden sich Hinweise auf ein anaplastisches Großzelllymphom oder anderweitige Atypien.

#### **4.2. Die Liegezeit und ihre Auswirkung auf die Kapselfibrose**

Die Entstehung der Kapselfibrose unterliegt zweifelsfrei einer multifaktoriellen Genese. Ein häufig diskutierter Einflussfaktor ist die Verweildauer der Implantate im Körper und deren Einfluss auf die Entwicklung der Kapselfibrose. Die Studienlage bezüglich dieser Fragestellung ist nicht einheitlich. Häufig wird beschrieben, dass eine Kapselfibrose innerhalb der ersten Monate bzw. des ersten Jahres nach Implantation auftritt <sup>4,35,51</sup>. Handel und Mitarbeiter widerlegten diese Annahme in

einer großen Untersuchung. Sie untersuchten Kapselfibrosen von 3495 Implantaten bei 1529 Frauen in einem Zeitraum von 1979 bis 2004. Sie zeigten, dass das kumulative Risiko eine Kapselfibrose zu entwickeln im Laufe der Zeit signifikant ansteigt<sup>30</sup>. Im Einklang damit konnten wir in unserer Studie ebenfalls eine Tendenz erkennen, dass die Liegezeit eine Rolle bei der Entstehung der Kapselfibrose spielt. Bei den von uns untersuchten Patientinnen korreliert die Liegezeit mit dem von Wilflingseder und Mitarbeitern beschriebenen Score zur histologischen Beurteilung der Kapselfibrose ( $p=0,004$ , ANOVA). Bui et al. konnten bei der histologischen Untersuchung von Kapselgewebe eine positive Korrelation zwischen Kapseldicke und dem Zeitraum zwischen Implantation und Explantation feststellen<sup>9</sup>. Die Auswertungen unserer Daten zeigen zusätzlich, dass Implantate mit längerer Verweildauer, unabhängig von den Implantateigenschaften, eher zu Kapselfibrosen neigen. Implantate mit einer Polyurethanbeschichtung hatten eine mittlere Verweildauer von 6,6 Jahren (SD 2,82) und zeigten signifikant höhere Fremdkörperreaktionen im histologischen Bild als texturierte und glatte Implantate mit einer weitaus niedrigeren Liegezeit. Die Polyurethanbeschichtung auf Silikonimplantaten soll ein geringes Auftreten von Kapselfibrosen gewährleisten. Handel et al. bescheinigten den PU-Implantaten eine signifikant niedrigere Rate an Kapselfibrosen bis zu 10 Jahre nach Implantation<sup>30</sup>. Andere Arbeiten deuten darauf hin, dass der Körper nach einer gewissen Zeit die PU-Beschichtung abgetragen hat und sich die Rate an Kapselfibrosen an die der glatten Implantate angleicht<sup>56</sup>. Dieser zeitliche Aspekt stützt unsere Ergebnisse bezüglich der Implantate mit PU-Beschichtung und unterstreicht die Bedeutung der Verweildauer und deren Auswirkung auf die Kapselfibrose.

Wenn man die Positionierung der Implantate im Hinblick auf die Liegezeit betrachtet, fällt zudem auf, dass die signifikant länger liegenden subglandulären Implantate zu einer vermehrten Anzahl an freiem Silikon im umliegenden Gewebe führen. Hierbei ist zu beachten, dass bei der Entfernung des Implantats und dessen Kapsel mehr umliegendes Fettgewebe entfernt wird als bei submuskulär liegenden Implantaten und somit der Silikonanteil im histologischen Bild vermehrt erscheinen kann.

Unsere Auswertung hat ergeben, dass der Gehalt an Silikon, an Vakuolen und mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen über die Jahre signifikant ansteigt, unabhängig davon welches Implantat vorliegt.

Der Vergleich zwischen Gewebeexpandern und Silikonimplantaten zeigte eine deutlich geringere Tendenz der Expander für fremdkörperreaktionäre Infiltrate.

Die Gründe hierfür können vielfältig sein. Zum einen kann die geringe Liegedauer bis zum geplanten Wechsel auf ein normales Brustimplantat ausschlaggebend sein. Andererseits könnte die Beschaffenheit der Expander eine Rolle bei der verminderten Entstehung der Kapselfibrose spielen. In der Literatur finden sich nur wenige vergleichende Arbeiten zwischen Gewebeexpandern und Silikonimplantaten. Studien, die das Outcome von längerfristig eingesetzten Expandern untersuchten, kamen zu dem Schluss, dass die Komplikationsrate, vor allem die Rate an Kapselfibrosen, bei Expandern gering ist <sup>56</sup>.

Für Patientinnen bedeutet dies, den Anstieg des Risikos der Entwicklung einer Kapselfibrose im Laufe der Zeit. Es sollten daher nicht nur weitere Forschungen angestrebt werden, die eine Ursache für diesen Sachverhalt herausarbeiten, sondern auch wie man die Entstehung verhindern und vor allem rechtzeitig diagnostizieren kann. Bisher gibt es außer der klinischen Untersuchung und der Mamma-Sonografie nur wenige Mittel einer solchen Verlaufskontrolle. Eine neue vielversprechende Methode stellt hier die Elastographie dar, die bei bisherigen Untersuchungen bei Brustimplantat-Patientinnen gute Ergebnisse zeigt und die diagnostischen Möglichkeiten in Zukunft durchaus erweitern könnte <sup>38</sup>.

#### **4.3. Die Auswirkungen der Mastektomie auf die Kapselfibrose**

Nicht nur die Dauer, die ein Implantat im Körper verbringt scheint einen Einfluss auf die Entstehung von Kapselfibrosen zu haben. Wenn man neben der Liegezeit den Grund für das Einbringen der Implantate betrachtet, fällt ein deutlicher Unterschied zwischen ästhetisch- und rekonstruktiv- augmentierten Brüsten auf. So weisen Patientinnen, die sich einer Mastektomie unterzogen haben, eine geringe Verweildauer der Implantate auf, was laut Forschung per se einen günstigen Einfluss auf die Entstehung einer Fibrose hat. Die Mastektomie-Patientinnen unserer Studie zeigten trotz des geringeren Zeitraums zwischen primärer Operation und Revision signifikant höhere Baker-Werte ( $p=0,029$ , siehe auch Abb.7-8). Hierbei muss allerdings gesagt werden, dass in dieser Studie kein Vergleich zwischen prä-operativ bestrahlten und nicht-bestrahlten Mastektomie-Patientinnen erfolgte.

Auf zellulärer Ebene konnte beim Vergleich zwischen Implantationsgrund und Histologie ein signifikant höheres Vorkommen von Fremdkörpergranulomen bei prophylaktisch mastektomierten Frauen beschrieben werden ( $p=0,001$ ). Noch eindeutigere Ergebnisse zeigte der Vergleich der Zugangswege. Unterschieden wurden hierbei der Zugang über die Unterbrustfalte oder der Zugang über die Mastektomienarbe bei Frauen, die sich im Rahmen einer Voroperation einer Mastektomie ( $n=146$ ) bzw. einer prophylaktischen Mastektomie ( $n=7$ ) unterzogen haben. Bei Frauen, bei denen das Implantat über eine bereits vorhandene Mastektomienarbe eingebracht wurde, zeigten sich signifikant mehr mehrkernige Fremdkörperriesenzellen im histologischen Bild, als bei denjenigen, wo ein inframammärer Zugang gewählt wurde ( $p=0,028$ ).

Zahlreiche Autoren haben bereits einen möglichen Zusammenhang zwischen „Mamma-Karzinom“ und der Entstehung der Kapselfibrose in Erwägung gezogen.

Handel et al. beschreiben eine signifikant höhere Rate an Kapselfibrosen bei rekonstruierten Brüsten, bei gleichzeitig niedriger Verweildauer der Implantate.

Vieles deutet darauf hin, dass nicht eine vorangegangene Brustkrebserkrankung die Kapselfibroseentstehung begünstigt, sondern mehr die begleitenden therapeutischen und rekonstruktiven Eingriffe. Eine Mastektomie, sowohl aufgrund eines Mamma-Karzinoms als auch zur Prophylaxe, stellt eine Irritation des brustumgebenden Gewebes dar. In der Literatur finden sich zahlreiche Annahmen, dass eine solche Irritation des Brustgewebes eine spätere Kapselfibrose begünstigt<sup>4</sup>. Bereits 1997 fanden Gabriel et al. heraus, dass die Komplikationsrate mit Brustimplantaten nach Mastektomie oder prophylaktischer Mastektomie im Vergleich zu kosmetisch augmentierten Brüsten deutlich höher war. Hauptkomplikation hierbei war, neben Implantatrupturen, Hämatomen und Infektionen ebenfalls die Kapselfibrose<sup>23</sup>. Im Rahmen einer weiteren Studie unseres Instituts wurden die Auswirkungen der Bestrahlung bei Mamma-Karzinom auf die Entstehung einer Kapselfibrose untersucht. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Entwicklung einer Kapselfibrose zwischen bestrahlten und unbestrahlten Patientinnen<sup>37</sup>.

Zu histologischen Besonderheiten bei mastektomierten Kapselfibrosepatientinnen finden sich in der Literatur keine speziellen Aussagen. Wir konnten bei unseren Präparaten lediglich eine höhere Fremdkörperreaktion und daraus resultierend höhere Baker-Werte, jedoch keine signifikanten zellulären Besonderheiten bezüglich der Mamma-Karzinom Anamnese feststellen.



## **5. Zusammenfassung**

Der stetig steigende Einsatz von Brustimplantaten fordert eine vermehrte Auseinandersetzung mit den Komplikationen und Langzeitfolgen.

Vor allem die Kapselfibrose stellt nach wie vor eine der Hauptkomplikationen und gleichzeitig ein Problem dar, dessen Ursache bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte.

Trotz zahlreicher Forschungsarbeiten bezüglich der Histopathologie der Kapselfibrose gibt es nur wenige Arbeiten, die sowohl die Histologie als auch die klinischen Aspekte berücksichtigen.

Ziel dieser Arbeit war es, die klinische Anamnese, die Implantateigenschaften und die Histologie der entnommenen Kapsel zu analysieren und statistisch aufzuarbeiten. Die Fälle von 229 Patientinnen und deren 307 entnommenen Kapsel-Histologien wurden eingehend klinisch und histologisch nachuntersucht und statistisch ausgewertet. In die klinische Auswertung flossen Implantateigenschaften, wie Füllung und Oberflächenbeschaffenheit mit ein. Außerdem wurden der operative Zugangsweg und die Positionierung des Implantats als Variablen definiert. Bei der Indikation für die Einlage eines Implantats wurde zwischen ästhetischer Augmentation, prophylaktischer Mastektomie und Mastektomie aufgrund eines Mamma-Karzinoms unterschieden. Ebenso wurde die Verweildauer des Implantats bis zur Entnahme berücksichtigt. Diese klinischen Aspekte wurden zusammen mit der Schweregradeinteilung nach Baker bzw. Wilflingseder dem histopathologischen Befund gegenübergestellt.

Bei der lichtmikroskopischen Nachuntersuchung der Kapselpräparate wurden nach vorher festgelegten standardisierten Kriterien die vorkommenden Zellen und Strukturen ausgezählt. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die zellulären Korrelate der Fremdkörperreaktion, wie zum Beispiel mehrkernige Fremdkörperriesenzellen, Schaumzellen, Fremdkörpergranulome, Vakuolen und freies Silikon gelegt. Darüberhinaus wurde anhand der Menge an Entzündungszellen, wie Lymphozyten und Plasmazellen, der Grad der Entzündungsreaktion abgeschätzt. Die histopathologischen Ergebnisse wurden anschließend sowohl mit den jeweiligen klinischen Variablen als auch mit den Scores nach Baker und Wilflingseder korreliert. Zusätzlich wurde eine Vereinbarkeit der beiden Klassifikationssysteme statistisch überprüft und bestätigt.

Mehrere Ergebnisse der Untersuchung deuten darauf hin, dass vor allem die Liegezeit eines Implantats großen Einfluss auf die Entstehung einer Kapselfibrose hat. So zeigten Implantate, die lange im Körper verweilten eine deutlich höhere Fremdkörperreaktion im histologischen Bild als bei Vergleichspatientinnen mit kürzerer Verweildauer. Vor allem bei Silikonimplantaten, Implantaten mit PU-Beschichtung und subglandulären Implantaten zeigte sich eine signifikant höhere Fremdkörperreaktion bezogen auf die Verweildauer.

Patientinnen, die sich zuvor einer Mastektomie unterzogen hatten, zeigten sowohl klinisch als auch histologisch ein signifikant häufigeres und schwereres Auftreten von Fremdkörperreaktionen bzw. Kapselfibrosen. So zeigten sich, bei über die Mastektomienarbe eingebrachten Implantaten signifikant mehr Fremdkörperriesenzellen als bei anderen Zugangswegen. Nach prophylaktischer Mastektomie konnten mehr Fremdkörpergranulome nachgewiesen werden als bei anderen Indikationen.

Über die Tatsache, dass das Risiko eine Kapselfibrose zu entwickeln einem Zeitfaktor unterliegt, sollten die Patientinnen ausführlich in der Operationsaufklärung informiert werden, um die Compliance für regelmäßige Nachuntersuchungen zu verbessern. Hierzu könnten neue diagnostische Verfahren ohne Strahlenbelastung etabliert werden, wie zum Beispiel die Elastographie.

Ebenso sollten Patientinnen, die sich zur Rekonstruktion nach Mastektomie vorstellen, darüber aufgeklärt werden, dass ihr Risiko mit einem Brustimplantat eine Kapselfibrose zu entwickeln, erhöht ist.

## **6. Ausblick**

Das Hauptproblem bezüglich der Datenerhebung war eine gewisse Inhomogenität der dokumentierten Fälle. Zahlreiche Patientinnen kamen nur zum Implantatwechsel aufgrund einer Kapselfibrose, wobei keine genauen Angaben zum Implantattyp und zur Implantatbeschaffenheit festgehalten wurden. Daher ist es unumgänglich ein nationales oder europäisches Implantatregister aufzubauen. Dort könnten anonymisierte Informationen zu Vorerkrankungen der Patientinnen, verwendeten Implantaten und anderen klinischen Aspekten zentral gesammelt und statistisch ausgewertet werden. Ein solches Register bietet zahlreiche Vorteile. Damit ließe sich

ein Qualitätsmanagement bzgl. der Behandlungsgüte generieren. Außerdem wäre es ein ideales Kontrollsystem im Hinblick auf Produktfehler (Frühwarnsystem). Im Falle von späteren Komplikationen könnten diese schneller erkannt und zurückverfolgt werden. Durch eine exakte Registrierung der verwendeten Produkte könnte eine überregionale Vernetzung zwischen Herstellern und Abnehmern geschaffen werden. Eine Datenbank dieses Ausmaßes hätte nicht nur den Vorteil einer evidenzbasierten Patientenberatung, sondern wäre auch eine Entscheidungshilfe für Operateure und Patienten bzgl. Produkt- und Behandlungswahl.

Zur besseren Klassifizierung der histopathologischen Schnitte ist zudem eine Überarbeitung des Wilflingseder- bzw. Baker-Score notwendig. Im Rahmen dieser Studie konnten wir Zellen identifizieren, die signifikant die Schwere der Fibrose darstellen. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei das Vorhandensein von Schaumzellen. In weiteren Studien muss zudem geklärt werden, inwiefern immunhistochemische Marker zur Vorhersage und Diagnostik der Kapselfibrose herangezogen werden können.

Tabelle 23: Modifikation der Wilflingseder-Kriterien

<b>Grad</b>	<b>Baker Kriterien</b>	<b>Wilflingseder Kriterien</b>	<b>Neue zusätzliche Kriterien</b>
I	Implantat nicht palpabel, Implantatkonturen nicht sichtbar	dünne, nicht kontrakte Kapsel	Keine Schaumzellen
II	Implantat leicht verhärtet, Implantatkonturen nicht sichtbar	„konstriktive Fibrose“, keine Fremdkörperriesenzellen	Keine/ kaum Schaumzellen
III	Implantat eindeutig verhärtet, Implantatkonturen sichtbar	„konstriktive Fibrose“, Fremdkörperriesenzellen vorhanden	Mäßig viele Schaumzellen (+), viele Silikonpartikel, vermehrt Vakuolen
IV	Implantat stark verhärtet, Implantatdislokation und Deformierung der Brust	Entzündungszellen, Fremdkörpergranulome, Neo-Vaskularisation, Neurome möglich	Sehr viele Schaumzellen (++), sehr viele Silikonpartikel, viele Vakuolen

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Kapselfibrose nach Baker et al. (1974).....	11
Tabelle 2: Klassifikation der Kapselfibrose nach Baker und Wilflingseder (Prantl et al 2007).....	15
Tabelle 3: Schätzung der Lymphozytenzahl.....	22
Tabelle 4: Schätzung der Plasmazellzahl.....	22
Tabelle 5: Schätzung der Schaumzellzahl.....	23
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Implantationsgründe für die Implantate .....	25
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Implantatposition .....	25
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung des Zugangswegs für die Implantate.....	26
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Implantatfüllung .....	26
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Oberflächenbeschichtungen ..	27
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Baker-Werte in Bezug auf die Implantatoberfläche .....	29
Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Kapseln mit "Baker 1" in Bezug auf die Implantatoberfläche .....	29
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Kapseln mit "Baker 2" in Bezug auf die Implantatoberfläche .....	29
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Kapseln mit "Baker 3" in Bezug auf die Implantatoberfläche .....	29
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Kapseln mit "Baker 4" in Bezug auf die Implantatoberfläche .....	29
Tabelle 16: Mittelwerte, Standardabweichung und Median des Baker- und Wilflingseder-Score in Bezug auf die unterschiedlichen Implantationsgründe .....	32
Tabelle 17: Mittlerer Baker-/Wilflingseder-Score bei submuskulär und subglandulär eingebrachten Implantaten .....	33
Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Implantatpositionen in Bezug auf die unterschiedlichen Gründe für die Implantation .....	34
Tabelle 19: Mittelwert und Standardabweichung der Werte des Baker- und Wilflingseder-Score in Bezug auf den Zugangsweg .....	36
Tabelle 20: Direkt ausgezählte Korrelate im histologischen Bild .....	37

Tabelle 21: Direkt ausgezählte Korrelate im histologischen Bild bei Patientinnen nach Rekonstruktion (n=146) und nach kosmetischer Augmentation (n=148) mit Mittelwert, Standardabweichung und Median .....	42
Tabelle 22: Direkt ausgezählte Korrelate im histologischen Bild bei Patientinnen nach Rekonstruktion (n=146) und bei prophylaktischer Mastektomie (n=7) mit Mittelwert, Standardabweichung und Median .....	42
Tabelle 23: Modifikation der Wilflingseder-Kriterien.....	56

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Möglichkeiten der Implantatpositionierung.....	8
Abbildung 2: Verlauf der Fremdkörperreaktion nach Implantation (Biological Responses To Material, Anderson et al. (2001) <sup>3)</sup> .....	12
Abbildung 3: Fünf Phasen in der Entstehung eines Fremdkörpergranuloms (Quelle modifiziert: Lee JM, Kim YJ. Foreign Body Granulomas after the Use of Dermal Fillers: Pathophysiology, Clinical Appearance, Histologic Features, and Treatment. Arch Plast Surg 2015 <sup>40)</sup> .....	13
Abbildung 4: Periprothetische Lymphomzellen.....	16
Abbildung 5: Anzahl der verschiedenen Implantatoberflächen im Bezug auf den Implantationsgrund .....	27
Abbildung 6: Schweregrade (Baker-Score) der Kapselfibrosen in Bezug auf die unterschiedlichen Implantatoberflächen .....	30
Abbildung 7: Schweregrade (Baker-Score) der Kapselfibrosen in Bezug auf die unterschiedlichen Implantationsgründe .....	31
Abbildung 8: Baker-Score bei medianer Liegezeit (Jahre) der Implantate in Bezug auf die Implantationsgründe.....	32
Abbildung 9: Baker-Score bei medianer Liegezeit (Jahre) der Implantate in Bezug auf die Implantatlage.....	34
Abbildung 10: Darstellung der Häufigkeitsverteilung von sub- und epipectoral eingebrachten Implantaten in Bezug auf die Implantationsgründe .....	35
Abbildung 11: Baker-Score bei medianer Liegezeit (Jahre) der Implantate in Bezug auf den Zugangsweg .....	36
Abbildung 12: Mittlere Anzahl der Silikonpartikel im histologischen Bild im zeitlichen Verlauf (Jahre) .....	38
Abbildung 13: Mittlere Anzahl der Vakuolen im histologischen Bild im zeitlichen Verlauf (Jahre) .....	39
Abbildung 14: Mittlere Anzahl der Mehrkernigen Riesenzellen im histologischen Bild im zeitlichen Verlauf (Jahre) .....	40
Abbildung 15: Synoviale Metaplasie (Pfeil) in einer Kapsel um ein inframammär eingebrachtes, texturiertes Silikonimplantat bei kosmetischer Augmentation . Als	

Grund für die Entnahme nach einem Jahr wurden Schmerzen angegeben. (Quelle Foto: Simon Müller, Präparat mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie, Universität Regensburg) .....	41
Abbildung 17: Die mittlere Anzahl der mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen bezogen auf den Zugangsweg.....	44
Abbildung 18: Schaumzellmakrophagen (Pfeil), (Quelle Foto: Simon Müller, Präparat mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Pathologie, Universität Regensburg) .....	45



## 9. Literaturverzeichnis

1. 2015 Cosmetic Plastic Surgery Statistics. American Society of Plastic Surgeons [www.plasticsurgery.org](http://www.plasticsurgery.org).
2. Alfano C, Mazzocchi M, Scuderi N. Mammary Compliance: An Objective Measurement of Capsular Contracture. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2004;28(2):75-79.
3. Anderson JM. Biological Responses to Materials. *Annual Review of Materials Research*. 2001;31(1):81-110.
4. Benediktsson K, Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: Five years of monitoring of a prospective trial. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2006;59(1):27-34.
5. Bergmann PA, Liodaki ME, Mauss KL, et al. Histological and immunohistochemical study of capsular contracture in an animal model--a comparison of two implants according to a modification of Wilflingseder's classification. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2012;44(4):220-226.
6. Bergmann PA, Liodaki ME, Mauss KL, et al. Histologische und immunhistochemische Untersuchung zur Kapselfibrose im Tiermodell – Vergleich zweier Implantate mittels einer histologischen Klassifikation in Modifikation nach Wilflingseder. *Handchir Mikrochir plast Chir*. 2012;44(04):220-226.
7. Brody GS, Deapen D, Taylor CR, et al. Anaplastic large cell lymphoma occurring in women with breast implants: analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(3):695-705.
8. Brown MH. Secondary Breast Augmentation. In: *Plastic Surgery*. Vol 5. 3rd ed. London: Elsevier; 2013:39-66.
9. Bui JM, Perry T, Ren CD, Nofrey B, Teitelbaum S, Epps DEV. Histological Characterization of Human Breast Implant Capsules. *Aesth Plast Surg*. March 2015:1-10.
10. Camirand A, Doucet J. Breast Augmentation: Teaching Our Patients How Compression Can Help Prevent Capsular Contracture. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2000;24(3):221-226.
11. Chai SM, Kavangh S, Ooi SS, et al. Anaplastic large-cell lymphoma

- associated with breast implants: A unique entity within the spectrum of peri-implant effusions. *Diagn Cytopathol.* 2014;42(11):929-938.
12. Champaneria MC, Wong WW, Hill ME, Gupta SC. The evolution of breast reconstruction: a historical perspective. *World J Surg.* 2012;36(4):730-742..
  13. Collis N, Coleman D, Foo ITH, Sharpe, DT. Ten-Year Review of a Prospective Randomized Controlled Trial of Textured versus Smooth Subglandular Silicone Gel Breast Implants. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2000;(106):786-791.
  14. Correia-Sá I, Rodrigues-Pereira P, Marques M. The “PIP Problem”: Clinical and Histologic Characteristics. *Aesth Plast Surg.* 2013;37(5):936-940.
  15. DGAEPC-Statistik\_2016.pdf. [https://www.dgaepc.de/wp-content/uploads/2016/11/DGAEPC-Statistik\\_2016.pdf](https://www.dgaepc.de/wp-content/uploads/2016/11/DGAEPC-Statistik_2016.pdf). Accessed February 3, 2018.
  16. Van Diest PJ, Beekman WH, Hage JJ. Pathology of silicone leakage from breast implants. *J Clin Pathol.* 1998;51(7):493-497.
  17. Dieterich M, Stubert J, Stachs A, Radke A, Reimer T, Gerber B. Ruptured Poly-Implant Protheses Breast Implant After Aesthetic Breast Augmentation: Diagnosis, Case Management, and Histologic Evaluation. *Aesth Plast Surg.* 2013;37(1):91-94.
  18. Dobke M, Svahn J, Vastine V, Landon B, Stein P, Parsons C. Characterization of microbial presence at the surface of silicone mammary implants. *Ann Plast Surg.* 1995;34(6):563-569; discussion 570-571.
  19. Eisenmann-Klein M. Plastische Chirurgie; Mamma, Stamm, Genitale. In: Berger A, Hierner R, eds. *Plastische Chirurgie. Vol III.* Heidelberg: Springer; 2007:155-173.
  20. Eisenmann-Klein M. Stellungnahme: Zum Widerruf der Zulassung für Hydrogel-Brustimplantate NovaGold(TM) und PIP durch die britischen Gesundheitsbehörden. [http://www.dgpraec.de/news/single-news/?no\\_cache=1&tx\\_ttnews\[tt\\_news\]=10&tx\\_ttnews\[backPid\]=201&cHash=9a899b9836](http://www.dgpraec.de/news/single-news/?no_cache=1&tx_ttnews[tt_news]=10&tx_ttnews[backPid]=201&cHash=9a899b9836). Published December 15, 2000.
  21. Embrey M, Adams EE, Cunningham B, Peters W, Young VL, Carlo GL. A Review of the Literature on the Etiology of Capsular Contracture and a Pilot Study to Determine the Outcome of Capsular Contracture Interventions. *Aesth Plast Surg.* 1999;23(3):197-206.

22. Ferreri AJM, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;83(2):293-302.
23. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ. Complications Leading to Surgery after Breast Implantation. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(10):677-682.
24. Gampper TJ, Khoury H, Gottlieb W, Morgan RF. Silicone gel implants in breast augmentation and reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2007;59(5):581-590.
25. George EV, Pharm J, Houston C, et al. Breast implant-associated ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a case report and discussion of possible pathogenesis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(8):1631-1642.
26. Gerszten PC. A formal risk assessment of silicone breast implants. *Biomaterials*. 1999;20(11):1063-1069.
27. Glicenstein J. [History of augmentation mammoplasty]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2005;50(5):337-349.
28. Hadschin A, Bund T, Breuing KH. Mammareduktion und -augmentation. In: Vogt PM, ed. *Praxis der Plastischen Chirurgie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2011:736-745.
29. Hakelius, L, Ohlsén L. A Clinical Comparison of the Tendency to Capsular Contracture Between Smooth and Textured Gel-Filled Silicone Mammary Implants. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 1992;90:247.
30. Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. A Long-Term Study of Outcomes, Complications, and Patient Satisfaction with Breast Implants: *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;117(3):757-767.
31. Handel NMD, Jensen JAMD, Black QBS, Waisman JRMD, Silverstein MJMD. The Fate of Breast Implants: A Critical Analysis of Complications and Outcomes. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 1995;96(7):1521-1533.
32. Hardwicke J, Gaze NR, Laitung JKG. A retrospective audit of Novagold "hydrogel" breast implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60(12):1313-1316.
33. Health C for D and R. Breast Implants - Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) In Women with Breast Implants: Preliminary FDA Findings and Analyses.  
<http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/implantsandprosthetics/breastimplants/ucm239996.htm>. Accessed March 22, 2015.

34. Henne-Bruns D, Kremer B, Dürig M. Duale Reihe Chirurgie. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
35. Henriksen TF, Fryzek JP. Surgical Intervention and Capsular Contracture After Breast Augmentation. *Annals of Plastic Surgery*. 2005;54(4).  
[http://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Fulltext/2005/04000/Surgical\\_Intervention\\_and\\_Capsular\\_Contracture.1.aspx](http://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Fulltext/2005/04000/Surgical_Intervention_and_Capsular_Contracture.1.aspx). Accessed October 31, 2015.
36. Kreymerman PA, Rotemberg SC. Augmentation Mammoplasty. In: Siemionow MZ, Eisenmann-Klein M, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery*. London: Springer; 2010:447-461.
37. Kuehlmann B, Burkhardt R, Kosaric N, Prantl L. Capsular Fibrosis in Aesthetic and Reconstructive-Cancer Patients: A Retrospective Analysis of 319 Cases. *Clin Hemorheol Microcirc*. January 2018.
38. Kuehlmann B, Prantl L, Jung EM. Imaging of idle breast implants with ultrasound-strain elastography- A first experimental study to establish criteria for accurate imaging of idle implants via ultrasound-strain elastography. *Clin Hemorheol Microcirc*. September 2015.
39. Kühlmann B, Prantl L. Die Zeit ist reif für ein deutschlandweit verpflichtendes Brustimplantateregister – Pilotprojekt Brustimplantate Erhebungsbogen. *Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie* 2016. (48):199-204.
40. Lee JM, Kim YJ. Foreign Body Granulomas after the Use of Dermal Fillers: Pathophysiology, Clinical Appearance, Histologic Features, and Treatment. *Arch Plast Surg*. 2015;42(2):232-239.
41. Maxwell GP, Gabriel A. Breast Augmentation. In: *Plastic Surgery*. Vol 5. 3rd ed. Breast. London: Elsevier; 2013:13-38.
42. Monstrey S, Christophe A, Delanghe J, et al. What exactly was wrong with the Trilucent breast implants? A unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(3):847-856.
43. Müller C, Höfler G, Imhof BA, Holländer GA. Entzündung. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, eds. *Pathologie*. 5th ed. München: Elsevier; 2012:64-70.
44. Nagor Produkt Katalog. 2014. [www.nagor.com](http://www.nagor.com).
45. Oulharj S, Pauchot J, Tropet Y. PIP breast implant removal: A study of 828 cases. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2014;67(3):302-307.

46. Pajkos A, Deva AK, Vickery K, Cope C, Chang L, Cossart Y. Detection of Subclinical Infection in Significant Breast Implant Capsules. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2003;111:1605-1611.
47. Poepl N, Schreml S, Lichtenegger F, Lenich A, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Does the surface structure of implants have an impact on the formation of a capsular contracture? *Aesthetic Plast Surg*. 2007;31(2):133-139.
48. Pollock H. Breast Capsular Contracture: A Retrospective Study of Textured versus Smooth Silicone Implants. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 1993;91:404.
49. Prantl L, Pöpl N, Horvat N, Heine N, Eisenmann-Klein M. Serologic and histologic findings in patients with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants: is serum hyaluronan a potential predictor? *Aesthetic Plast Surg*. 2005;29(6):510-518.
50. Prantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, et al. Clinical and morphological conditions in capsular contracture formed around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(1):275-284.
51. Prantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, et al. Histologische und immunhistochemische Untersuchungen bei Kapselkontraktur nach glatten Brustimplantaten. *Handchirurgie · Mikrochirurgie · Plastische Chirurgie*. 2006;38(4):224-232.
52. Raso DS, Greene WB. Silicone Breast Implants: Pathology. *Ultrastruct Pathol*. 1997;21(3):263-271.
53. Schedel K. Bakterizide und antiadhäsive Wirkung von Kupferbeschichtungen auf Silikonbrustimplantaten. 2011.
54. Silimed, Implantate- Oberflächen. <http://www.silimed.de/implantate/>. Published 2015. Accessed March 2, 2015.
55. Spear SL, Bulan EJ, Venturi ML. Breast Augmentation: Plastic and Reconstructive Surgery. 2004;118(Supplement):73-81.
56. Spear SL, Elmaraghy M, Hess C. Textured-Surface Saline-Filled Silicone Breast Implants for... : Plastic and Reconstructive Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000;(105):1542-1552.
57. Spiering M. Pressemitteilung: 20.000 Brustvergrößerungen mit Implantaten pro Jahr. Deutsche Gesellschaft für Ästhetisch-Plastische Chirurgie (DGÄPC). <http://www.dgaepc.de/wp->

- content/uploads/2015/05/DG%C3%84PC\_PM\_150507\_Nachfrage-Brustvergroesserung.pdf. Published May 7, 2015. Accessed January 31, 2016.
58. Steiert AE, Boyce M, Sorg H. Capsular contracture by silicone breast implants: possible causes, biocompatibility, and prophylactic strategies. *Med Devices (Auckl)*. 2013;6:211-218.
  59. Steinbach BG, Hardt NS, Abbitt PL, Lanier L, Caffee HH. Breast implants, common complications, and concurrent breast disease. *RadioGraphics*. 1993;13(1):95-118.
  60. Story SK, Schowalter MK, Geskin LJ. Breast Implant–Associated ALCL: A Unique Entity in the Spectrum of CD30+ Lymphoproliferative Disorders. *The Oncologist*. 2013;18(3):301-307.
  61. Takayanagi S. Augmentation Mammoplasty Using Implants: A Review. *Arch Plast Surg*. 2012;39(5):448-451.
  62. U.S. Food and Drug Administration. Breast Implants - Regulatory History of Breast Implants in the U.S.  
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProsthetics/BreastImplants/ucm064461.htm>. Published September 25, 2013. Accessed March 1, 2015.
  63. Verordnung Über Die Abgabe von Medizinprodukten Und Zur Änderung Medizinproduktrechtlicher Vorschriften.; 2014.
  64. Virden CP, Dobke MK, Stein P, Parsons CL, Frank DH. Subclinical infection of the silicone breast implant surface as a possible cause of capsular contracture. *Aesthetic Plastic Surgery*. 1992;16(2):173-179.
  65. Weathers WM, Wolfswinkel EM, Hatef DA, Lee EI, Hollier LH, Brown RH. Implant-associated anaplastic large cell lymphoma of the breast: Insight into a poorly understood disease. *Can J Plast Surg*. 2013;21(2):95-98.
  66. Wong C-H, Samuel M, Tan B-K, Song C. Capsular Contracture in Subglandular Breast Augmentation with Textured versus Smooth Breast Implants: A Systematic Review: *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;118(5):1224-1236.

## **Danksagungen**

Herrn Prof. Dr. med. Lukas Prantl, dem Direktor des Zentrums für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des Universitätsklinikums Regensburg, danke ich für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas.

Mein Dank gilt Frau Dr. med. Britta Kühlmann für die Betreuung während meiner Doktorarbeit. Ich bedanke mich für die regelmäßigen Ratschläge, die Anregungen und die Unterstützung bei der erfolgreichen Erstellung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg. Hierbei gilt mein Dank dem Direktor des Instituts für Pathologie an der Universität Regensburg Prof. Dr. Matthias Evert, sowie seinem Vorgänger Prof. Dr. Ferdinand Hofstädter für die Einsicht in die histologischen Schnitte.

Insbesondere möchte ich dabei Frau Dr. med. Katharina Zeitler für die Einweisung in die Mikroskopie danken. Sowie Frau Monika Kerscher für die allzeit unkomplizierte Unterstützung in organisatorischen Belangen.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern für die jahrelange Unterstützung und die regelmäßige Motivation danken. Vor allem meiner Mutter für das wiederholte Korrekturlesen dieser Arbeit.

## **Lebenslauf**

Name: Simon Thomas Josef Müller  
Geburtsdatum: 30.01.1992  
Geburtsort: Traunstein  
Familienstand: ledig

## **AUSBILDUNG**

---

Seit 01/2018	Assistenzarzt in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Minimalinvasive Chirurgie am Klinikum Traunstein
02/2014- 10/2018	Doktorand in der Abteilung für Plastische, Ästhetische, Hand- u. Wiederherstellungschirurgie am Universitätsklinikum Regensburg zum Thema „Kapselfibrosen bei Brustimplantaten eine Retrospektive Analyse der Ursachen und Zusammenhänge der Kapselfibroseeentstehung im Kontext klinischer und histologischer Einflussfaktoren“
10/2011- 11/2017	Studium der Humanmedizin Universität Regensburg, 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05/2011	Abitur am Hans Carossa Gymnasium Landshut

## **FAMULATUREN UND HOSPITATIONEN**

---

06/2011- 09/2011	Praktikum im Krankenpflegedienst KH Landshut- Achdorf
09/2011	Hospitation Urologie Klinikum Traunstein
08/2012- 10/2012	OP-Assistenz Unfallchirurgie KH Landshut-Achdorf



03/2014- 04/2014	Famulatur: Chirurgie Interdisziplinäre Notaufnahme Universitätsklinikum Regensburg
02/2014, 07/2014	Famulatur: Plastische, Ästhetische, Hand- u. Wiederherstellungschirurgie KH Caritas St.Josef Regensburg
08/2014- 10/2014	Famulatur: Unfallchirurgie KH Landshut Achdorf
02/2015- 03/2015	Famulatur: Praxis für Kinder- und Jugendmedizin Drs. Hangen & Geltinger Landshut
06/2015	Hospitation: Kinderurologie KH Barmherzige Brüder- St. Hedwig Regensburg
08/2015- 09/2015	Famulatur: Urologie Klinikum Traunstein
02/2016- 03/2016	Famulatur: Anästhesie / operative Intensivstation Universitätsklinikum Regensburg
11/2017- 03/2017	1.Tertial PJ: Klinikum Passau, Zentrum für Innere Medizin
03/2017- 07/2017	2. Tertial PJ: Barmherzige Brüder Klinikum St. Elisabeth Straubing, Klinik für Urologie
07/2017- 10/2017	3.Tertial PJ: Barmherzige Brüder Klinikum St. Elisabeth Straubing, Klinik für Chirurgie